Aus der Kinderklinik des Olgahospitals in Stuttgart
Chefärzte: Prof. Dr. med. W. Hagge und Dr. med. H. Brunner

BEITRÄGE ZUR KLINIK DES 18 Q–SYNDROMS (DE GROUCHY II)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Wolfgang Schmid
aus Stuttgart

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546528_0084

Aus der Kinderklinik des Olgahospitals in Stuttgart
Chefärzte: Prof. Dr. med. W. Hagge und Dr. med. H. Brunner

BEITRÄGE ZUR KLINIK DES 18 Q–SYNDROMS (DE GROUCHY II)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Wolfgang Schmid
aus Stuttgart

1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan : Professor Dr. E. Körber
1. Berichterstatter : Professor Dr. H. Ott
2. Berichterstatter : Professor Dr. J. R. Bierich

INHALTSVERZEICHNIS

Einführung . . . . . Seite 1

Kasuistik
Fall Nr. 1 . . . . . Seite 7
Fall Nr. 2 . . . . . Seite 16

Besprechung . . . . . Seite 26

Differentialdiagnose
des klinischen Bildes
beim 18q- Syndrom . . . . . Seite 34

Zusammenfassung . . . . . Seite 50

Literaturverzeichnis . . . . . Seite 53

E I N F Ü H R U N G

De Grouchy und Mitarbeiter (22) beschrieben 1964 ein damals 7 Monate altes Mädchen mit bestimmten Fehlbildungen, geistiger Retardierung und einer Chromosomenanomalie in Form des Verlustes eines Teils vom langen Arm eines Chromosoms Nr.18 (18q-). Im Jahre 1965 berichteten Zetterquist und Mitarbeiter (83) über ein 6 Jahre altes Mädchen mit Mißbildungen und einem cytogenetisch gleichartigen Befund. Ein Jahr später wurde von Lejeune und Mitarbeitern (38) anhand von zwei weiteren klinisch und cytogenetisch ähnlichen Fällen ein neues Syndrom beschrieben. 1969 faßte De Grouchy (23) 24 Fälle zusammen. In dieser Studie wiesen 4 Patienten die Chromosomenaberration nicht durchgehend auf, sondern besaßen ein Mosaik, d.h. die Anomalie war nur in bestimmten Zellinien vorhanden.

In der Folge wurden auch aus anderen Ländern gleiche Fälle mitgeteilt (9,10,29,34,39,42,51,79). 1970 fanden Curran und Mitarbeiter (8) einen weiteren Patienten. Sie verglichen ihn mit 16 Fällen aus der Literatur und stellten die prozentuale Häufigkeit der phänotypischen Merkmale heraus. Im folgenden Jahr wurden von Wertelecki und Gerald (80) 6 eigene Fälle veröffentlicht. In dieser Arbeit konnte nach Durchsicht der Literatur und nach persönlichen Mitteilungen einzelner Untersucher eine Übersicht über 29 Fälle gegeben werden.

Eine umfassende Studie über alle partiellen Monosomien des Chromosoms Nr.18 wurde von Lurie und Lazjuk (43) 1972 publiziert. Die Mißbildungssyndrome 18p- , 18q- , und 18r sind dort mit ihren cytogenetischen und phänotypischen Befunden beschrieben und verglichen, wobei das 18q- Syndrom mit 57 Patienten vertreten ist. Inzwischen sind einige weitere Beobachtungen veröffentlicht worden. Der Arbeitskreis

Mavalwala, Parker und Mitarbeiter (53) berichtete 1972 über 2 Patienten, wobei allerdings der erste Fall aus einer früheren Mitteilung (46) bekannt ist. In den USA wurde durch Faed u. Mitarb. (12) und in der UdSSR durch Baraschnew u. Mitarb. (1) je ein weiterer Patient entdeckt. Vesterhus und Aarskoog (74) veröffentlichten weitere 3 Fälle, von denen zwei ein Mosaik besaßen. Aus Polen berichtete Dziuba u. Mitarb. (11) über das Auftreten der Aberration in einer Familie, in der die Mutter mit einem Mosaik zwei Kindern eine durchgehende Deletion 46,XX,18q- vererbt hatte. Damit ist die Zahl der bisher bekannten Fälle auf 66 angewachsen. In Deutschland sind bisher erst 3 Beobachtungen mitgeteilt worden. Reinwein u. Mitarb. (57), Cenani u. Mitarb. (6) und Hoehn u. Mitarb. (27) berichteten über jeweils einen Patienten.

Ziel dieser Arbeit ist die Beschreibung zweier weiterer Patienten, dabei ist der 1. Fall die zehnte Beobachtung einer Mosaikbildung. Es werden die als 18q- Syndrom zusammengefaßten Anomalien und Entwicklungsstörungen mit den bisher mitgeteilten Befunden verglichen, um die Valenz der Einzelsymptome im Gesamtsyndrom zu würdigen und die klinische Bedeutung des Krankheitsbildes hervorzuheben.

In der Ausprägung ihrer klinischen Merkmale stellen die beiden anderen partiellen Monosomien des Chromosoms Nr. 18, das 18p- Syndrom mit einer Deletion am kurzen Arm und das 18r Syndrom mit einer Ringbildung, keine einheitlichen Krankheitsbilder dar. Darauf hat De Grouchy (23) schon hingewiesen, und diese Tatsache wird in der umfassenden Arbeit von Lurie und Lazjuk (43) bestätigt. Im Gegensatz dazu ließ sich schon in früheren Jahren beim 18q- Syndrom eine Reihe von obligaten und fakultativen Merkmalen feststellen, die in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt sind. Das ist der Grund, weshalb an der klinischen Einheit dieses Syndroms festgehalten werden soll, genauso wie beim Syndrom des "cri du chat". Mit der Zusammenstellung und Bearbeitung einer größeren Zahl von Patienten wird die Möglichkeit einer Ab-

grenzung und Diagnose nach klinischen Gesichtspunkten noch deutlicher. Darauf wird in der Besprechung dieser Arbeit noch weiter eingegangen.

Antihelix-Antitragus-Hypertrophie	100 %
Distal verschmälerte Finger	100 %
Geistige Retardierung	95 %
Vermehrt Fingerbeerenwirbel	94 %
Microcephalie	89 %
Körperliche Unterentwicklung	89 %
Mittelgesichtsdysplasie	81 %
Subacromiale Grübchen	80 %
Karpfenmund	77 %
Augenanomalien	68 %

Tabelle 1. Wichtigste oder "obligate" Symptome beim 18q- Syndrom (nach De Grouchy).

Trotz der nosologischen Einheitlichkeit des Syndroms ist bei der Bewertung der Einzelmerkmale der klinischen Symptomatik eine Flexibilität erforderlich, die auch bei anderen Chromosomenaberrationen z.B. dem Turner- oder dem Klinefelter-Syndrom bekannt ist. Wenn nicht alle bei einzelnen Patienten beschriebenen Merkmale bei jedem auftreten, ergibt doch eine weitgehende Übereinstimmung und

Deckungsgleichheit der meisten körperlichen und funktionellen Fehlbildungen in der Summe das den Einzelsymptomen übergeordnete Syndrom.

Unter dieser Voraussetzung konnten die in der Tabelle 1 zusammengefaßten klinischen Merkmale, die De Grouchy (23) als "wichtigste klinische Symptome" bezeichnet, auch "obligat" genannt werden, da sie in seiner Zusammenstellung mit einer Häufigkeit zwischen 68 und 100 Prozent auftreten. Fehlen nun charakteristische Merkmale bei den Beschreibungen einzelner Krankheitsfälle, so können diese entweder tatsächlich nicht vorhanden gewesen sein, andererseits kann es gelegentlich im Ermessen des Beobachters gelegen haben, ob ein "obligates" Symptom bei einem Säugling oder Kleinkind schon erkannt und angegeben wurde. So wiesen auch Reinwein u. Mitarb. (57) darauf hin, daß Veränderungen wie Hypertelorismus und abfallende Mundwinkel ("Karpfenmaul") aus Abbildungen in der Literatur ersichtlich sind, diese aber nicht als solche in der Beschreibung aufgeführt wurden.

Unter den "obligaten" klinischen Merkmalen sind gehäuft auftretende Fingerbeerenwirbelmuster angegeben. Tatsächlich sind bei fast allen daraufhin untersuchten Fällen die Wirbelmuster an mehr als 5 Fingern nachweisbar. Es ist allerdings einzuwenden, daß diese Befunde nur uneingeschränkte Bedeutung haben, wenn sie als Abweichung von den vererbbaren Mustern der Eltern auftreten. Eine gleichzeitige Untersuchung des Hautleistensystems der Eltern hat nur bei wenigen Patienten stattgefunden.

Die beschriebenen Augenfehlbildungen sind vielfältig und umfassen Epikanthus, Nystagmus, Strabismus, beidseitiges Glaukom, Netzhautdegeneration und Optikusatrophie.

Was die geistige Entwicklungsstörung betrifft, so schreibt De Grouchy (23) "mental deficiency is profound".

Die Mitteilung, daß 19 von 20 Patienten in der geistigen Entwicklung gestört sind, ist nicht so zu verstehen, daß es auch geistig ganz normal entwickelte unter den Betroffenen gibt. Ein Patient mit einem Mosaik erreicht einen IQ von 88, was hierzulande eben die Grenze normaler Bildungsfähigkeit in einer Grund- und Hauptschule unterschreitet und in der Regel zu einer Einschulung in eine Sonderschule für Lernbehinderte führt. Andere Fälle liegen mit ihrem IQ bei 71, 65 und 50, auch unter diesen sind Kinder mit einem Mosaik, die in der klinischen Symptomatik und hinsichtlich der Entwicklungsstörung ganz allgemein weniger schwer betroffen sind. Alle anderen Beobachtungen sind geistig schwer behindert und nach der Formulierung von De Grouchy "zu einem ausschließlich vegetativen Dasein verurteilt".

In gleichem Sinne ist auch die Häufigkeit der übrigen "obligaten" Symptome in der Tabelle 1 zu werten, die auch Fälle mit Mosaik mit einschließt. Andererseits konnten gewisse Merkmale dem Beschreiber weniger augenfällig gewesen oder zu Minimalveränderungen geworden sein.

Tabelle 2 zeigt die weniger häufig vorkommenden "fakultativen" Merkmale. Eine Zusammenstellung der Fehlbildungen und die Errechnung ihrer prozentualen Häufigkeit, die auch die inzwischen publizierten und die beiden dieser Arbeit zugrundeliegenden Fälle mit einschließt, findet sich auf Seite 32 dieser Arbeit.

Subkutane Wangenknötchen
Tiefer Ohransatz
Atresie der Ohrkanäle
Hypotonie der Muskulatur
Weiter Mamillenabstand
Grübchenbildung an den Ellbogen
auf dem Handrücken
lateral der Kniescheiben
Vertikaler Talus, Klumpfüße
Fehlstellungen der Zehen
Kryptorchismus, Labienfehlbildungen
Angeborene Herzfehler verschiedener Art
Auffällige Stimme

Tabelle 2. Fakultative Symptome beim 18q- Syndrom

K A S U I S T I K

Fall 1:

Bettina H., geboren am 30.1.71, wurde am 3.5.1971 erstmals in der Risikosprechstunde der Kinderklinik des Olgahospitals vorgestellt. Den Eltern war aufgefallen, daß der Säugling im Alter von 4 Monaten kein reaktives Lächeln und keine Hörreaktionen zeigte.

Eltern: Mutter 32-jährige III-Gravida, III-Para. Sie hatte als MTA-Schülerin in den Jahren 1959/60 in der Röntgendiagnostik und -therapie gearbeitet. Der Vater war bei Geburt des Kindes 46 Jahre alt und gesund. In den Jahren 1950-1960 hatte er eine aktive Lungentuberkulose durchgemacht, dabei 1954-1956 intensive Chemotherapie, insgesamt zahlreiche röntgendiagnostische Maßnahmen.

Geschwister: Zwei ältere Geschwister des Kindes sind gesund, auch in der weiteren Familie sind Fälle von Chromosomenstörungen und geistiger oder körperlicher Behinderung nicht bekannt.

Schwangerschaft und Geburt: Im 3. Schwangerschaftsmonat leichte Wehentätigkeit, die auch bei beiden früheren Schwangerschaften aufgetreten war. Nach vorzeitigem Blasensprung erfolgte die Geburt 14 Tage vor dem errechneten Termin. Spontangeburt mit einem Geburtsgewicht von 2750 g. Länge 49 cm, Kopfumfang 32 cm. Keine Asphyxie. Die Placenta war klein.

Krankheitsgeschichte: In den ersten Lebensmonaten war der Säugling als sehr ruhig beschrieben, er zeigte kaum Reaktionen auf Umweltreize. Kopfheben aus Bauchlage seit der 3. Lebenswoche.

1. Klinische Untersuchung im Alter von 4 Monaten: Hypokinetische Bewegungen, Muskeltonus im Grundtonus etwas hypoton, beim Traktionsversuch jedoch gute Kopfmitnahme und gute Kopfkontrolle. Der Abbau der palmaren Greifreflexe war verzögert, persistierende Rotation en bloc über beide Seiten. Kein Labyrinthstellreflex auf den Kopf und keine weiteren höher integrierten Bewegungsmuster. Fixation erfolgte auf direktes Hinhalten eines Gegenstandes. Wegen auffälliger Deformierung der Ohrmuscheln, eingeengter äußerer Gehörgänge und einer beidseitigen Fußdeformierung wurde eine Chromosomenuntersuchung veranlaßt. Der Untersuchungsbefund war im Übrigen, insbesondere über den inneren Organen normal.

Pädaudiologische Untersuchung: In der Baby-Bett-Anlage Hörreaktionen bei lauten tiefen Tönen, deutliche Schreckreaktionen bei Lautstärken an der Schmerzgrenze. Bei höheren Tönen weit geringere Reaktionen. Insgesamt auffällig langsame, verzögerte Reaktionsfähigkeit. Im Schlaf Blinzeln auf das Läuten einer Glocke als Hörreaktion. Im optischen und akustischen Bereich entsprachen die Reaktionen denen eines 6 - 7 Wochen alten Säuglings.

Entwicklung: Körperwachstum und Schädelumfang bewegten sich während der ersten 18 Monate im unteren Viertel der Wachstumskurven (52). Untersuchungen nach dem Denver-Entwicklungsschnelltest (17) zeigten für die grobe Motorik und die Feinmotorik Reaktionen, die 50 - 75% aller Kinder in diesem Alter erreichen. Sprachentwicklung und sozialer Kontakt waren verzögert im Alter von 18 Monaten, 90% aller Kinder erreichen die erzielten Leistungen im Alter von 4 Monaten.

2. Klinische Untersuchung: 18 Monate altes Mädchen mit dem Verhalten eines etwa 9 Monate alten Säuglings. Körperlänge 78 cm (20.Percentile), Gewicht 9,4 kg (etwa 5.Percentile), Kopfumfang 46 cm (25.Percentile).

Kopf: Die mittlere Gesichtspartie ist abgeflacht, die Nasenwurzel abgeplattet und verbreitert. Die Bulbi sind etwas in die Augenhöhlen zurückgesetzt. Beidseitig besteht ein Epikanthus, kein Hypertelorismus, keine Mikrophthalmie. Die Irisstrukturen sind normal, ein Strabismus liegt nicht vor. Der mediale und obere Orbitarand ist stumpf und abgeflacht, die Nase ist klein (Abb.1).

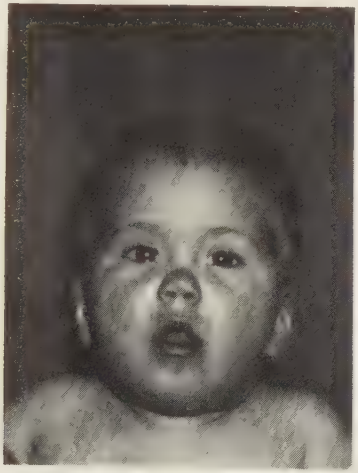

Abb. 1

Die Kinnpartie ist gut ausgebildet im Sinne einer leichten Progenie bei normalem Unterbiß. Die Oberlippe ist verdünnt und erscheint glatt mit nur angedeutetem Philtrum. Die Mundwinkel sind herabgezogen, was den Eindruck eines "Karpfenmaules" entstehen läßt. Ein hoher, spitzbogenartig geformter Gaumen zeigt sich über der normalen Zahnstellung. Die Dentition ist etwas verzögert: Im Oberkiefer sind alle, im Unterkiefer nur die mittleren Schneidezähne ausgetreten, vordere Mahlzähne sind noch nicht vorhanden. Die Stimme ist tief und rauh.

Die Ohren sind tief angesetzt, links mehr als rechts (Abb. 2). Der obere Helixrand ist vermehrt gesäumt und eingerollt, wodurch ein fast horizontaler Verlauf des oberen Ohrrandes entsteht. Antihelix und Antitragus sind beidseitig prominent, tiefe fossa scaphoides. Beide äußeren Gehörgänge sind stark eingeengt, eine Spiegelung der Trommelfelle ist nicht möglich. Der Hals ist kurz, der Haaransatz normal.

Abb. 2

Rumpf: Mamillenabstand mit 11,5 cm etwas weit, keine subacromialen Grübchen. Thoraxorgane bei klinischer Untersuchung normal, alle peripheren Pulse sind gut tastbar. Die rechte kleine Labie ist nur rudimentär, die linke nur in ihren vorderen Anteilen normal groß angelegt.

Obere Extremitäten: Über beiden Epicondyli radiales ist ein Grübchen auffällig. Weniger tiefe Grübchen finden sich auf der dorsalen Seite der Metacarpo-Phalangealgelenke. Die Finger sind spindelförmig und nach distal verschmälert, beide Daumen abnorm proximal angesetzt, der linke ist ein "schnellender Daumen". Beidseitig zeigt sich eine Klinodaktylie des 4. und 5. Fingers (Abb. 3).

Abb. 3

Untere Extremitäten: Beidseitig vertikaler Talus, klinisch als "Tintenlöscherfuß" oder "Wiegenkufenfuß" auffällig. Zwischen der 2. und 3. Zehe angedeutete Schwimmhautbildung, beide Zehen sind gleich lang. Klinodaktylie der 4. Zehe (Abb. 4).

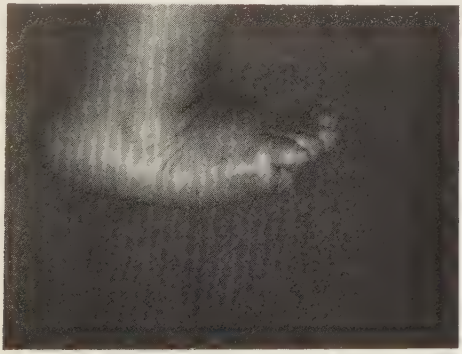

Abb. 4

Pädaudiologische Untersuchung: Sinustöne verschiedener Frequenz ließen Hörreaktionen bei Lautstärken zwischen 50 und 80 dB erkennen. Tiefe Frequenzen wurden rascher und besser gehört. Eine Hörreaktion auf Kinderlieder erfolgte bei 80 dB. Ein Hörstörung läßt sich damit nicht sicher ausschließen, es besteht jedoch sicher eine Wahrnehmungsstörung im Rahmen des allgemeinen Entwicklungsrückstandes.

Neurologische Untersuchung und Entwicklungsstand:

Der Muskeltonus ist mäßig hypoton, das Reflexverhalten regelrecht. Die motorische Entwicklung ist stark verzögert, das Kind steht nur ganz kurzzeitig allein aufrecht. Nach dem Denver-Entwicklungstest stehen 90 % aller Kinder kurzzeitig im Alter von 13 Monaten (17). Das Kind spricht im Alter von 18 Monaten weder Worte, noch imitiert es Sprachlaute. Im Rahmen der allgemeinen Entwicklungsstörung ist auch der soziale Kontakt deutlich verzögert. Einfache Spiele werden nicht nachvollzogen und Wünsche nicht altersentsprechend deutlich gemacht.

Kardiologische Untersuchung:

Normaler klinischer und elektrokardiographischer Befund. Radiologisch normaler Herz-Lungenbefund.

Weitere Untersuchungsbefunde:

Altersentsprechend normales Elektroencephalogramm. Aus Serum und Urin normales Aminosäurenchromatogramm. Blutbild und Urinstatus normal. Radiologisch altersentsprechende Entwicklung der Handwurzelknochen. Regelrechte intravenöse Pyelographie ohne Hinweise für Mißbildungen im Bereich der Nieren und der ableitenden Harnwege.

In der Elektrophorese bei einem Gesamteiweiß von 6,6 g% normale Albumin- und Globulinfraktionen. Quantitative Bestimmung der Immunglobuline: IgA mit 29 mg%, IgG mit 624 mg% und IgM mit 142 mg% normal.

Cytogenetische Untersuchungen: Die Untersuchungen wurden durchgeführt von Frau Dr.med. Hansen und Frau Dr.med. Ott in der I. Medizinischen Klinik des Bürgerhospitals Stuttgart. Die Chromosomenanalyse erfolgte aus Lymphozyten von peripherem Blut, Modifikation nach Moorhead u. Mitarb.(50).

Bei der Chromosomenanalyse der Probandin wurden 16 Mitosen karyotypiert. Dabei fand sich 12mal, d.h. in $^{3}/_{4}$ aller Untersuchungsreihen eine Deletion am langen Arm des Chromosoms Nr. 18 (Abb. 5), einmal war die Deletion fraglich und dreimal zeigte sich ein normales Chromosomenbild. Die Abb. 6 zeigt, wie die Deletion einige E-Gruppen durchläuft. Zusammen mit den nicht abgebildeten normalen Karyotypen 46,XX handelt es sich um ein Mosaik.

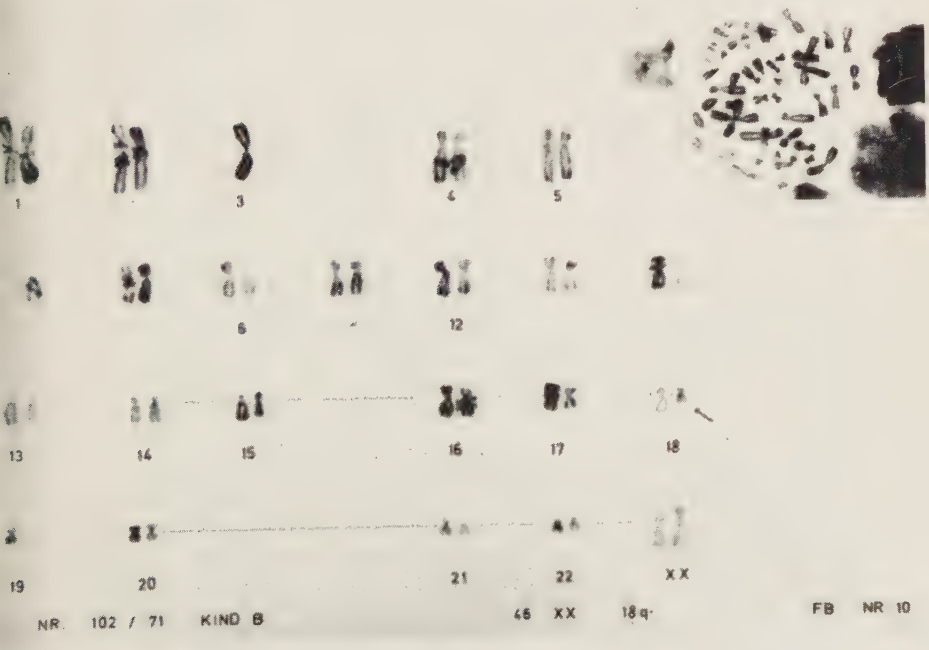

Abb. 5. Karyotypus eines Lymphozyten der Probandin.

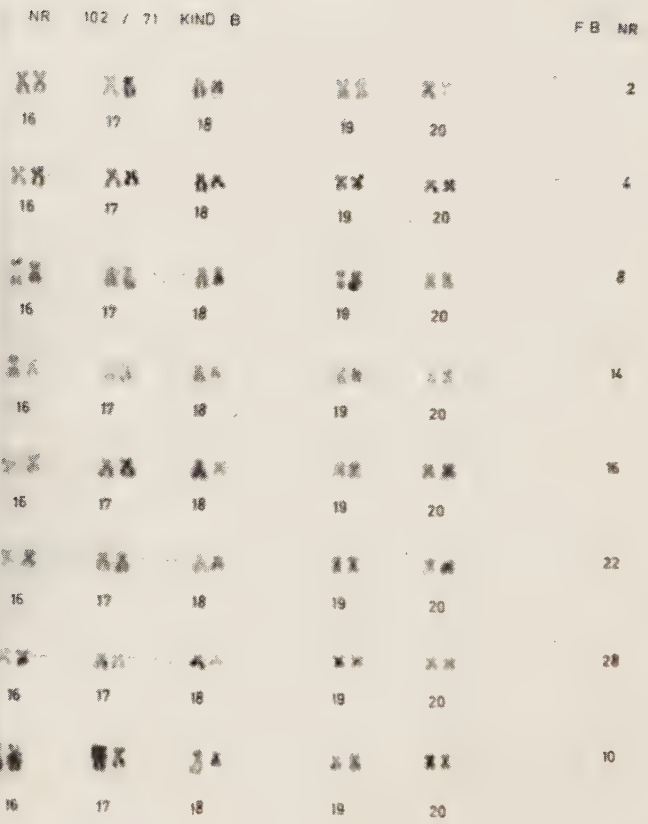

Abb. 6. Zusammenstellung der Chromosomen 16 - 20 (Gruppen E und F) von 8 Karyogrammen der Probandin. (FB NR. = Film Nr. der Mitose)

Chromosomenanalysen bei den Eltern, bei dem Bruder und der Schwester des Kindes zeigten unauffällige Chromosomenmorphologie. Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, wurden bei der Mutter 31 Mitosen ausgezählt, von diesen zeigten 29 46 Chromosomen, eine Mitose fraglich 47 und eine Mitose 41 Chromosomen. Bei dem Bruder wiesen 25 von 27 Mitosen 46 Chromosomen auf, eine Mitose 45 oder fraglich 46 Chromosomen und eine Mitose ließ 45 Chromosomen erkennen.

	Ausgezählte Mitosen	Karyotypierungen	Anzahl der Chromosomen 45	45	46	47	47	Befund
Kind B.H.	46	16	-	-	46	-	-	13x 46,XX,18q- 3x 46,XX
Vater	30	5	-	-	30	-	-	46,XY
Mutter	31	5	1	-	29	1(?)	-	46,XX
Schwester	30	6	-	-	30	-	-	46,XX
Bruder	27	5	-	1	25	-	-	46,XY
			(fraglich	2	26)			

Tabelle 3. Untersuchungsbefunde aller Familienmitglieder

Hautleisten- und Furchensystem:

Die Befunderhebung und Auswertung wurde durchgeführt von Herrn H. Brehme, Institut für Humangenetik und Anthropologie der Universität Freiburg i.Br.

Die Bearbeitung der vollständig erhobenen Hautleistenbefunde beider Eltern ergab keine auffälligen Einzelheiten. Die Probandin selbst zeigte in den Mustern der Finger- und Zehenbeeren einen erheblich über den Werten der Eltern liegenden Kompliziertheitsgrad und damit auch höhere quantitative Leistensummen. Im Handflächenbereich sind beim Kind keine Einzelheiten besonders erwähnenswert, beidseitig fand sich ein unauffälliges Gesamtmuster innerhalb der elterlichen Variationsbreite.

Beide Fußsohlen zeigten im III. und IV. Areal die seltenen Proximalschleifen, die bei den Eltern nicht vorhanden waren. Die genannten, vom Befund der Eltern abweichenden Muster lassen keine definitiven Schlüsse auf Zusammenhänge mit klinischen Befunden zu. Bemerkenswert ist, daß die Probandin auf den Fingerbeeren keine Wirbelmuster besitzt, die beim 18q- Syndrom als gehäuft vorkommend beschrieben sind (8,23,43 und 55).

Fall 2:

Friederike H., geboren am 26.4.1970 wurde am 4.6.1970 in die Kinderklinik des Olgahospitals stationär aufgenommen. Nach der Entlassung aus der Entbindungsklinik war es zuhause zu Trinkschwierigkeiten und gehäuftem Erbrechen gekommen, was zur Klinikeinweisung führte.

Eltern: Mutter 26-jährige I-Gravida, I-Para. Außer Kinderkrankheiten keine erwähnenswerte Erkrankungen, keine Strahlenexposition, keine Einnahme von Medikamenten während der Schwangerschaft. Der Vater war zur Zeit der Geburt des Kindes 46 Jahre alt und gesund, in der Vorgeschichte keine nennenswerte Erkrankungen.

Schwangerschaft und Geburt: In der 6. Schwangerschaftswoche Auftreten von Schmierblutungen, die mit Gestagenen behandelt wurden. Nach einem Intervall von wenigen Wochen erneute Schmierblutungen, die in gleicher Weise behandelt wurden. Insgesamt wurde während der Schwangerschaft 3 Monate lang Bettruhe eingehalten. Nach unregelmäßigen Wehen Spontangeburt 11 Tage vor dem errechneten Termin. Wenig und verfärbtes Fruchtwasser. Geburtsgewicht 2520 g. Länge 49 cm, Kopfumfang 32 cm. Keine Asphyxie.

Krankheitsgeschichte: Im Alter von 5 Wochen wurden in der Klinik Mikrocephalus, Strabismus convergens, eine

Ohrdysplasie, Spindelfinger, ein Herzgeräusch, Hypotonie der Muskulatur und sogenannte "Tintenlöscherfüße" festgestellt. Nach der Entlassung nach Hause bestehen bis heute große Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, es zeigt sich eine erhebliche Gedeihstörung.

Entwicklung: Wiederholte Untersuchungen ließen nach Abbau der Neugeborenenreflexe keine Entwicklung der zu erwerbenden Bewegungsmuster und Stellreflexe erkennen. Die extrem ausgeprägte Hypotonie persistiert trotz intensiver krankengymnastischer Maßnahmen.

Klinische Untersuchung: 2 3/12 Jahre altes Mädchen mit schwersten geistigen Defekten. Eine Kontaktaufnahme ist nicht möglich. Als einzige Reaktion wird nach intensiven Bemühungen des Untersuchers eine Lichtquelle etwa 45° nach beiden Seiten verfolgt. Reaktionen mentaler oder emotioneller Art sind nicht auslösbar. Körperlänge 85 cm (15.Percentile), Kopfumfang 42,5 cm (weit unter der 3.Percentile), Gewicht 9,2 kg (unter der 3.Percentile).

Kopf: Die mittlere Gesichtspartie ist abgeflacht. Der Orbitarand ist überall, besonders aber in den oberen lateralen Abschnitten stumpfrandig und abgeflacht. Links findet sich supraorbital eine ebene, etwas eingedellte Region mit durchscheinendem Venengeflecht, ein Knochendefekt ist nicht tastbar. Die Nasenwurzel ist schmal, die normal lange Nase etwas nach rechts verzogen. Der Augenabstand ist normal weit, die Lidachsen sind mongoloid, links zeigt sich ein angedeuteter Epikanthus. Neben einem horizontalen Spontannystagmus ist ein Strabismus convergens auffällig, beim Verfolgen einer Lichtquelle ist das rechte Auge führend.

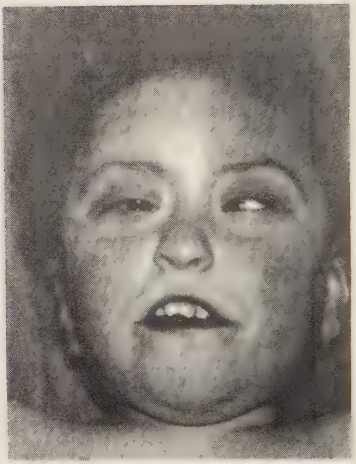

Abb. 7

Die Mundwinkel sind nach unten gezogen, die glatte und verdünnt erscheinende Oberlippe ist ohne Philtrum, insgesamt entsteht der Eindruck eines "Karpfenmaules". Die Zähne sind klein und abgeschliffen. Es zeigt sich ein hoher, spitzbogenartig geformter Gaumen und bei geschlossenem Mund eine deutliche Progenie mit Kreuzbiß. Links und rechts der Mundwinkel sind etwa erbsgroße subcutane Knötchen sichtbar in der Gegend, wo üblicherweise die Wangengrübchen zu finden sind.

Die Ohren sind tief angesetzt (Abb. 8). Der Helixrand ist im oberen Anteil vermehrt gesäumt und eingerollt, der obere Ohrrand erhält dadurch einen horizontalen Verlauf. Antihelix und Antitragus sind beiseitig prominent, der Tragus ist klein und die fossa scaphoides tief. Beide äußeren Gehörgänge sind normal weit, jedoch am Eingang durch eine Hautfalte von hinten her eingeengt. Der Trommelfellbefund ist normal. Der Haaransatz am Hinterhaupt reicht tief in den Nacken.

Abb. 8

Rumpf: Mamillenabstand mit 11,8 cm etwas weit, der Thorax ist flach gebaut. Über dem 2. bis 3. Intercostalraum linksparasternal ist ein kurzes schabendes, II^{o} lautes systolisches Geräusch auskultierbar, Zeichen einer Herzvergrößerung finden sich klinisch nicht. Femoralispulse beidseitig gut tastbar. Über dem Kreuzbein sind zwei symmetrisch angeordnete, ca. 1 mm weite, blind endigende Fistelgänge. Die rechte kleine Labie ist überhaupt nicht, die linke nur rudimentär angelegt.

Obere Extremitäten: Über der Trochlea humeri findet sich in Streckstellung beidseitig ein tief eingezogenes Grübchen. Auf der dorsalen Seite der Metacarpo-Phalangealgelenke sind ebenfalls tief eingezogene Grübchen, sie fehlen jedoch links über dem vierten und rechts über dem zweiten Gelenk. Die Handgelenke sind extrem flexibel, die Hände sind nach volar völlig umklappbar. Die Finger sind lang und verjüngen sich nach distal (Abb. 9). Beide Daumen sind abnorm proximal angesetzt, links zeigt sich ein "schnellender Daumen".

Abb. 9

Untere Extremitäten: Beidseitig genus valga. Links und rechts der Patella sind bei Extension des Kniegelenks Grübchen auffällig. Beidseitig besteht ein vertikaler Talus, was klinisch den Eindruck eines "Tintenlöscherfußes"vermittelt. An beiden Füßen zeigen sich Zehenfehlstellungen wie Hallux valgus, angedeutete Klinodaktylie der 4. Zehe und proximaler Ansatz der Kleinzehe. Die 2. und 3. Zehe ist auf beiden Seiten durch eine angedeutete Schwimmhautbildung verbunden.

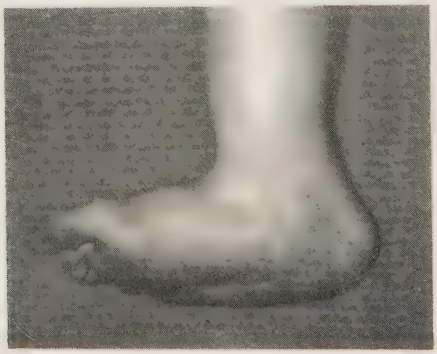

Abb. 10

Neurologische Untersuchung und Entwicklungsstand:

Extreme generalisierte Hypotonie der Muskulatur. Die Neugeborenenreflexe sind abgebaut, die zu erwerbenden Haltungs- und Bewegungsmuster fehlen völlig. Keinerlei Kopfkontrolle, keine Stabilität des Rumpfes. Das Kind liegt völlig passiv auf dem Rücken oder auf dem Bauch, aktives Umdrehen ist nicht möglich. Die Sehnenreflexe sind seitengleich, jedoch nur schwer auslösbar.

Kardiologische Untersuchung:

Aufgrund eines linkstypischen Extremitäten - EKG und linksbetonter Brustwandableitungen besteht in Anlehnung an den klinischen Befund der Verdacht auf ein Vitium cordis congenitum mit einem hämodynamisch wenig wirksamen Links- Rechts- Shunt. Radiologisch sind Herzform, Herzgröße und Lungenvaskularisation normal.

Augenuntersuchung: Die Irisstrukturen sind normal, die Pupillen relativ eng und durch Mydriatika nur wenig zu erweitern. Im Augenfundus sind beidseitig große, normal gestaltete Papillen, pathologische Veränderungen sind nicht zu finden.

Weitere Untersuchungen:

Radiologisch normaler, jedoch mikrocephaler Schädel und altersentsprechende Entwicklung der Handwurzelknochen. Serologische Untersuchungen auf Toxoplasmose, Listeriose, Lues, Röteln und Cytomegalie negativ. Normale Serumelektrophorese. Quantitative Bestimmung der Immunglobuline im Alter von 11 Monaten: IgA 33 mg%, IgG 540 mg%, IgM 66 mg%.

Cytogenetische Untersuchungen: Die Durchführung erfolgte im selben Labor und nach der gleichen Methode wie bei Fall 1. Bei Friederike H. wurden 35 Mitosen ausgezählt und 9 karyotypiert. In allen Untersuchungsreihen fand sich eine Deletion am langen Arm eines Chromosoms Nr. 18. Die Abbildung 11 zeigt den Karyotyp 46,XX 18q-.

Abb. 11. Karyotypus eines Lymphozyten der Probandin.

Bei dem Vater und der Mutter der Probandin kam jeweils ein normaler Karyotyp 46,XY beziehungsweise 46,XX zur Darstellung. Bei beiden waren 30 Mitosen ausgezählt worden.

Hautleisten- und Furchensystem:

Die Befunderhebung und Auswertung wurde durchgeführt von Herrn H. Brehme, Institut für Humangenetik und Anthropologie der Universität Freiburg i.Br.

Patientin (s. Abb. 12, nach Graphit-Tesafilm-Abdrücken):

Die Fingerbeerenmuster zeigen einen hohen Kompliziertheitsgrad: zwei Ulnarschleifen (I beidseits) und acht monozentrische, vorwiegend symmetrisch-konzentrische Wirbel, jedoch nur mittelhohe quantitative Werte (IQW. 15,4 / GLZ 249). - Interphalangealfurchen und Muster der proximalen Phalangen unauffällig.

Handleisten: Verlauf der distalen Hauptradianten unauffällig, beidseits auf den Hypothenaren und den Thenar/I-Regionen ausgeprägte Muster; rechts sog. parting der Leisten im mittleren Carpalbereich; normale Leistensummen der II.-IV. Interdigitalräume: links 103, rechts 97.

Handfurchen:beide DFF (distale Transversalfurchen) erreichen nicht ganz den ulnaren Handrand, beide FFF (proximale Transversalfurchen) sehr kurz.

Zehenbeerenmuster (nach Lupensicht): neben sechs Fibularschleifen vier monozentrische Wirbelmuster auf I beidseits und IV und V links (W-Häufigkeit für V links in der deutschen Normalbevölkerung 0,17% - H. Brehme, 1968 (4)); soweit beurteilbar (I-III beidseits) mittelhohe quantitative Einzelwerte.

Fußsohlenmuster: in den distalen Arealen nur in den Thenar/I-Feldern Distalschleifen (quantitativ links 47/0, rechts 33/0) mit ganz atypischer Krümmungsrichtung der Musterachsen; proximale Abschnitte ohne eigentliche Muster, beide distale Fußkehlen weisen je einen figurenfreien Triradius mit langem proximalen Radianten auf.

Mutter der Patientin:

Fingerbeerenmuster: zwei Bogen-, acht ulnare Schleifenmuster, IQW. 8,1.

Handleisten:

links : 7 . 5" . 5 . 4 - t - 0 . 0 . 0 . 0 . L
rechts: 9 . 7 . 5 . 4 - t - 0 . 0 . 0 . 0 . L

Handfurchen: beidseits dichtes Netz feiner Sekundärfurchen.

Zehenbeerenmuster: zwei Bogen, sieben Fibularschleifen, eine Doppelschleife, IQW. 6,1.

Fußsohlenmuster:

	Th./I	II	III	IV	Hypoth.	Calc.	Fußkehle
links :	T	0	0	0	0 - 0	0	0 - 0
rechts:	T	0	D	0	0 - 0	0	0 - 0

Vater der Patientin:

Fingerbeerenmuster: ein Bogen, vier Ulnar-, eine Radial-, eine Muschelschleife, drei monozentrische Wirbel (I re., II und IV li.), IQW. 14,5 [illegible].

Handleisten:

links : 11 . 9 . 7 . 5' - tt' - 0-1[illegible] . 0 . 0 . L . 0
rechts: 7 . 9-5" . 5" . 5' - t - 0 . 0 . 0 . D . L

Handfurchen ohne Besonderheiten.

Zehenbeerenmuster: fünf fibulare Schleifen, fünf doppelzentrische Wirbel (II rechts, III und IV beidseits), IQW. 17,1.

Fußsohlenmuster:

links : mz. W . P . D . 0 . (A) - 0 . 0 . 0 - 0
rechts: D . P . mz. W . 0 . A - T . 0 . 0 - 0

Die Unterschiede zwischen den Befunden der Patientin und denen der Eltern sind allgemein mittelgroß bis stark;

bezüglich der digitalen Wirbelmuster passen die Befunde des Kindes gut zu den von Plato u. Mitarb. (55) beschriebenen Daten. Die besonderen Leistenformationen der Patientin im plantaren Bereich sind möglicherweise durch die anomale Fußkonstitution mitbedingt.

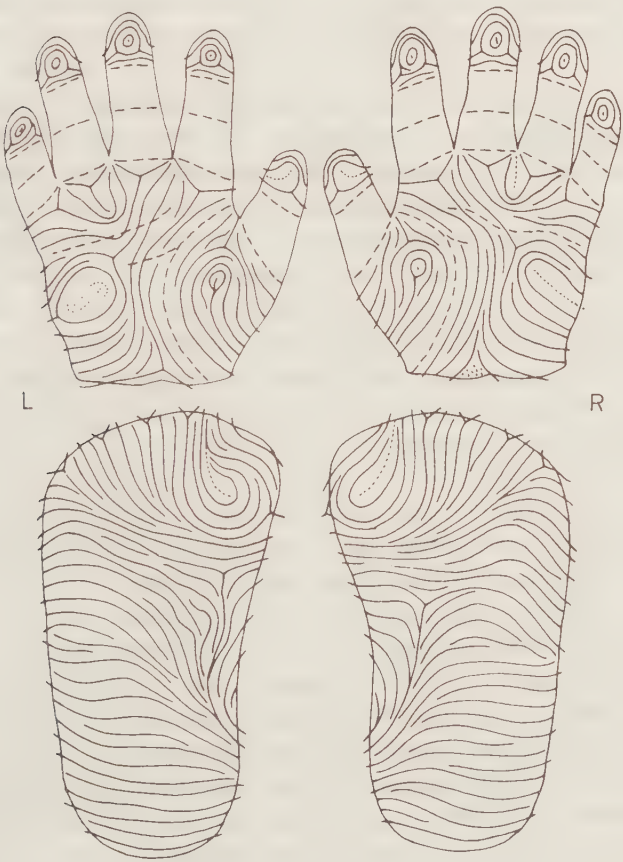

Abb. 12. Hautleistenbefunde der Patientin

B E S P R E C H U N G

Die beiden in dieser Arbeit beschriebenen Kinder zeigen in ihren klinischen Merkmalen weitgehende Übereinstimmung mit den bisher bekannten Mißbildungen, die eine Deletion am langen Arm eines Chromosoms Nr. 18 aufweisen. Einzelheiten eines Vergleichs sind in der Tabelle 4 auf Seite 27 zusammengestellt.

Bei Bettina H., dem Kind mit einem Mosaik, fehlen von den am häufigsten vorkommenden oder "obligaten" Merkmalen die Mikrocephalie, die subacromialen Grübchen und die Fingerbeerenwirbelmuster. Ein beidseitiger Epikanthus ist die einzige Augenanomalie. Besonders ausgeprägt ist die Einengung der äußeren Gehörgänge, was zusammen mit der Mittelgesichtsdysplasie und schlechtem Hörvermögen von Mc Kenzie (47) als "first arch-syndrome" bezeichnet wurde und einer abnormen Entwicklung des ersten Visceralbogens entspricht. Bis auf wenige sind auch die fakultativen Merkmale nachweisbar.

Friederike H., das Kind mit dem Vollbild der Deletion, zeigt alle "obligaten" und fakultativen Merkmale bis auf die subacromialen Grübchen. Das auf der Stirn durchscheinende Venengeflecht ist von Mikelsaar und Talvik (49) bei einem Patienten aus der UdSSR beschrieben. Die abnorme Flexibilität der Handgelenke zeigt auch der Fall von Lindsjö und Hall (42). Eine Hypoplasie der äußeren Gehörgänge liegt nicht vor, die Eingänge zu den Ohrkanälen sind jedoch durch eine Hautfalte von hinten her eingeengt. Ein Patient mit Mosaik von Lejeune u. Mitarb. (39) hat eine gleichartige Fehlbildung.

Vergleichende Darstellung der klinischen Merkmale beider Kinder

	nach De Grouchy "obligat"	Fall 1 (Mosaik)	Fall 2
Antihelix-Antitragus-hypertrophie	100 %	+	+
Distal verschmälerte Finger	100 %	+	+
Geistige Retardierung	95 %	+	++
Vermehrte Fingerwirbelmuster	94 %	0	+
Mikrocephalie	89 %	0	++
Körperliche Unterentwicklung	89 %	(+)	+
Mittelgesichtsdysplasie	81 %	+	+
Subacromiale Grübchen	80 %	0	0
Karpfenmund	77 %	+	+
Augenanomalien	68 %	0	+

	nach De Grouchy fakultativ	Fall 1 (Mosaik)	Fall 2
Subcutane Wangenknötchen		0	+
Tiefer Ohransatz		+	+
Atresie der Ohrkanäle		+	Falte
Hypotonie der Muskulatur		(+)	++
Weiter Mamillenabstand		(+)	(+)
Grübchenbildung an Ellbogen		+	+
Handrücken		(+)	+
Knien		0	+
Vertikaler Talus		+	+
Zehenfehlstellungen		+	+
Labienfehlbildung		+	+
Herzfehler		0	+
Auffällige Stimme		+	+

Tabelle 4. Vergleichende Darstellung der klinischen Merkmale beider Kinder.

Bei beiden in dieser Arbeit beschriebenen Kindern sind die Daumen abnorm proximal angesetzt (Abb. 3 u. 9). Diese Fehlstellung ist bisher bei 15 Patienten dieser Chromosomenanomalie beschrieben worden (8,22,30,35,38,61,75,80). Nachdem Feingold u. Mitarb. (13) und Finley u. Mitarb. (14) 1968 erstmalig über einen kompletten Immunglobulin A - Mangel bei Aberrationen am Chromosom Nr. 18 berichtet hatten, wurden inzwischen mehrere Patienten aus allen 3 Gruppen der partiellen Monosomien am Chromosom Nr. 18 gefunden. Für das 18q- Syndrom sind bei Lurie und Lazjuk (43) 4 Fälle mit komplettem Mangel und 6 Fälle mit einer Erniedrigung des Immunglobulin A im Serum aufgeführt. Bei beiden in dieser Arbeit beschriebenen Kindern liegt ein solcher Mangel nicht vor. Mit 29 mg% beziehungsweise 33 mg% liegen die Serumspiegel beider Kinder im unteren Streubereich der Altersnorm (19).

Im Bereich der Hautleisten zeigte das Kind mit Mosaik keine Befunde, die in einen Zusammenhang mit der Chromosomenaberration zu bringen sind, insbesondere waren Fingerbeerenwirbelmuster nicht nachweisbar. Beim zweiten Kind mit der kompletten Deletion sind die Unterschiede im Bereich der Hautleisten und -furchen zwischen den Befunden der Patientin und denen der Eltern allgemein mittelgroß bis stark. Die beschriebenen digitalen Wirbelmuster auf den Fingerbeeren passen gut zu den von Plato (55) beschriebenen Daten. Die besonderen Leistenformationen im plantaren Bereich sind möglicherweise durch die anomale Fußkonstitution mitbedingt.

Die Untersuchungen erlauben einen Vergleich der Symptome zwischen einer kompletten Deletion und einem Mosaik. Dadurch wird die Ansicht von Lejeune u. Mitarb. (39) bestätigt, daß bei einem Mosaik die Anomalien einerseits weniger stark ausgeprägt sind, andererseits auch die Anzahl der auftretenden Merkmale geringer ist. Dabei können die phänotypischen Variationen vom Ausmaß

der Deletion ebenso abhängig sein wie von der tatsächlichen Häufigkeit der beiden Zellpopulationen. In dem untersuchten Fall mit dem Mosaik wurde ein Verhältnis von 13 : 3 für die Deletion und normalem Zellbestand nachgewiesen. Das tatsächliche Ausmaß des Mosaiks läßt sich aber nur grob abschätzen, da bisher nur Lymphozytenkulturen untersucht wurden.

Neben den Unterschieden in der Ausprägung der körperlichen Anomalien fällt die Verzögerung der geistigen und motorischen Entwicklung ins Auge. Während sich bei dem Kind mit dem Mosaik die körperliche und motorische Entfaltung noch innerhalb der Altersnorm bewegte und nur die Sprache und der soziale Kontakt stark verzögert waren, zeigte das andere Kind mit der kompletten Deletion überhaupt keine geistige oder motorische Entwicklung. Es scheint zu den Fällen zu gehören, die - wie De Grouchy es formulierte - zu einem ausschließlich vegetativen Dasein verurteilt sind.

In einigen Arbeiten wurde anhand von eigenen, meist einzelnen Beobachtungen und Mitteilungen aus der Literatur eine Übersicht über das 18q- Syndrom gegeben. Curran u. Mitarb. (8) und De Grouchy (23) gaben dabei die Häufigkeit phänotypischer Merkmale prozentual bzw. tabellarisch an. Wertelecki u. Mitarb. nahmen nach einer ersten Mitteilung über 4 Fälle (79) die Entdeckung zweier weiterer Patienten zum Anlaß 1971 eine Übersicht über 29 Fälle zu geben (80). 1972 veröffentlichten Lurie und Lazjuk (43) eine Übersichtsarbeit über alle partiellen Monosomien des Chromosoms Nr. 18. Darin sind die bis dahin beschriebenen Patienten des 18 p- Syndroms, des 18r Syndroms und des 18q- Syndroms aufgeführt. Die Autoren bearbeiteten alle erreichbaren Daten über die damals bekannten 57 Fälle mit einer Deletion 18q- und berechneten die prozentuale Häufigkeit einzelner klinischer Merkmale.

Bei einer Reihe von Autoren sind die Angaben über Vorkommen oder Fehlen einzelner Merkmale nur lückenhaft. Law und Masterson (34,35), Mavalwalla, Parker u. Mitarb. (46,53), Wertelecki u. Mitarb. (79,80), Steward u. Mitarb. (68,69) und Zetterquist und Fraccaro (16,83) haben in einer zweiten Bearbeitung ihres Beobachtungsmaterials solche Lücken zu schließen versucht. In ihrer Übersichtsarbeit berechnen Lurie und Lazjuk (43) nicht aufgeführte Daten und nicht beschriebene Merkmale aus einzelnen Studien als nicht beim Patienten vorkommend. Dadurch liegen die errechneten Zahlen für die prozentuale Häufigkeit klinischer Merkmale sehr niedrig. Diese Methode kann als pessimistische Schätzung aufgefaßt werden, die tatsächlichen Zahlen dürften höher anzusetzen sein. Werden dagegen nur Angaben verwendet, die über das Vorkommen oder Fehlen einzelner Merkmale eindeutige Auskunft geben, werden diese Zahlen der tatsächlichen Häufigkeit wahrscheinlich näher kommen. De Grouchy (23) hat die Daten seiner zusammenfassenden Arbeit auf diese Weise ermittelt.

Inzwischen ist die Zahl der Patienten einschließlich der beiden in dieser Arbeit beschriebenen Kinder auf 68 angewachsen. Einige Fälle sind nur durch persönliche Mitteilungen an einzelne Autoren bekannt geworden. Von diesen Patienten ist lediglich der Fall von Schmid u. Vischer, zitiert bei Cenani u. Mitarb. (6) und der Fall von Eiben und Blair, zitiert bei De Grouchy (23) in Einzelheiten in der Literatur aufgeführt. Unter Verwendung dieser Angaben läßt sich aus den bisher veröffentlichten Arbeiten ein Kollektiv von 60 Patienten zusammenstellen (1,6,8-13,16,22,23,27,29,30,33,35-39,41-43,49, 51,53,57,61,62,69,70,72-75 und 80). Davon sind 49 Fälle auch bei Lurie und Lazjuk (43) aufgeführt, 9 Fälle sind inzwischen neu entdeckt und publiziert (1,11,12,53,74), dazu kommen die beiden in dieser Arbeit beschriebenen Kinder.

Eine Gegenüberstellung der errechneten Daten für die Häufigkeit klinischer Merkmale beim 18q- Syndrom zeigt die Tabelle 5. Auch mit der Verwendung größerer Zahlen fällt für viele Symptome eine weitgehende Übereinstimmung mit den Angaben von De Grouchy auf. In seiner Tabelle wichtigster klinischer Merkmale treten nur geringgradige Verschiebungen auf. Diese Tatsachen unterstreichen, daß es sich bei der Deletion am langen Arm eines Chromosoms Nr. 18 phänotypisch um ein einheitliches Syndrom handelt, das sich aufgrund der klinischen Symptomatik diagnostizieren läßt.

Unter den unspezifischen, auch bei anderen Krankheitsbildern vorkommenden Symptomen steht an erster Stelle die geistige Retardierung mit einer Häufigkeit von 100 %. Muskuläre Hypotonie trat bei 88,4 % der Fälle auf, eine Mikrocephalie bei 86 %, Hypertelorismus bei 84,8 % und Minderwuchs bei 84,3 %.

Spezifische Merkmale für das 18q- Syndrom sind die distal sich verjüngenden Finger mit einer Häufigkeit von 91,4 %, die charakteristische Mittelgesichtsdysplasie mit 88,2 % und die ausschließlich bei diesem Syndrom beschriebene Prominenz und Hypertrophie von Antihelix und Antitragus mit 86,5 %. Das typische Aussehen des Mundes mit abfallenden Mundwinkeln ("Karpfenmaul") trat als weiteres spezifisches Merkmal bei 84,1 % der Fälle auf. Mit der größeren Anzahl untersuchter Fälle ist die Häufigkeit von Patienten mit vermehrten Fingerbeerenwirbelmustern (mehr als 5) auf 57,8 % gesunken.

Die Angaben über Grübchenbildungen in der Haut über großen und kleinen Gelenken und unterhalb des Acromions lassen sich nicht mehr zuverlässig errechnen, da die Beschreibungen bei vielen, vor allem neuentdeckten Fällen lückenhaft sind.

	Cr ichy 1969	Lurie und Lazjuk 1972	Jetzige Arbeit 1973
Anzahl der Fälle	24	57	60
Geistige Retardierung	19/20(95%)	55/55(100 %)	60/60 (100 %)
Distal verschmälerte Finger	11/11(100 %)	-	32/35 (91,4%)
Muskuläre Hypotonie	12/15(80%)	-	38/43 (88,4%)
Mittelgesichtsdysplasie	13/16(81%)	34/55(61,8%)	45/51 (88,2%)
Antihelix-Antitragus-Prominenz	20/20(100 %)	-	45/52 (86,5%)
Mikrocephalie	16/18(89%)	42/55(76,4%)	43/50 (86%)
Hypertelorismus	-	28/55(51,0%)	29/33 (84,8%)
Minderwuchs	16/18(89%)	-	43/51 (84,3%)
Karpfenmund	10/13(77%)	-	37/44 (84,1%)
Tiefer Ohransatz	7/10(70%)	-	28/36 (77,8%)
Gaumenanomalie	-	23/55(41,8%)	27/35 (77,1%)
Genitalanomalien	6/8 (75%)	24/55(43,7%)	21/36 (58,3%)
Vermehrt Fingerbeerenwirbelmuster (5)	15/16(94%)	24/55(43,7%)	26/45 (57,8%)
(Pseudo-)Progenie	5/7 (71,4%)	-	14/25 (56%)
Strabismus	-	16/55(29,1%)	16/30 (53,3%)
Eingeengte Gehörgänge	9/13(69,2%)	21/55(38,2%)	25/47 (53,2%)
Epikanthus	-	18/55(32,7%)	18/34 (52,9%)
Abnormer Fundus	13/17(76,5%)	16/55(29,1%)	18/34 (52,9%)
Nystagmus	8/10(80%)	13/55(23,6%)	15/29 (51,7%)
Augenanomalien	2/4	6	16/31 (51,6%)
Vitium cordis		20/55(36,4%)	24/49 (48,9%)

Tabelle 5. Häufigkeit wichtigster klinischer Merkmale beim 18q- Syndrom.

Bei Patienten des 18q- Syndroms zeigt sich wie bei fast allen chromosomal bedingten Krankheitsbildern zunächst die Trias einer körperlichen Unterentwicklung mit Minderwuchs, die schon intrauterin beginnt, eine geistige Retardierung und Mikrocephalie. Der Muskeltonus ist hypoton. Charakteristisch ist eine faciale Dysmorphie mit Zurückweichen der mittleren Gesichtspartie ("midface retraction"), ein dem Karpfenmaul ähnlicher Mund mit abfallenden Mundwinkeln und eine Pseudoprogenie. Die Ohren sind häufig tief angesetzt und zeigen eine prominente Antihelix und einen prominenten Antitragus. Im Bereich der Extremitäten finden sich nach distal verschmälerte Finger ("tapering fingers") und in vielen Fällen vermehrt auftretende Fingerbeerenwirbelmuster. Viele Patienten zeigen einen Hypertelorismus, weniger viele einen Epikanthus. Der Gaumen ist hochgewölbt und spitzbogenförmig, bei einigen Patienten ist er gespalten. In etwa der Hälfte der Fälle sind Augenanomalien wie Strabismus, Nystagmus, Mikrophthalmie, Kolobome und Fundusanomalien nachweisbar. Ebenso häufig sind Genitalanomalien wie Labienfehlbildungen bei Mädchen und Kryptorchismus oder Hypospadie bei Knaben, eine Einengung der äußeren Gehörgänge und angeborene Herzfehler verschiedener Art. Gelegentlich auftretende klinische Merkmale sind Grübchen in der Haut unterhalb des Acromion, über den Gelenken an Ellbogen, Handrücken und Knie. Subcutane Wangenknötchen, weiter Mamillenabstand, Fußdeformitäten wie vertikaler Talus oder Klumpfußstellung, Zehenfehlstellungen, abnorm proximal angesetzte Daumen und eine auffällige, in der Regel rauhe und tiefe Stimme sind weitere seltener vorkommende Symptome.

Differentialdiagnose des klinischen Bildes beim 18q- Syndrom

Wenn bestimmte klinische Merkmale auf ein Mißbildungssyndrom hinweisen, können beim Säugling oder Kleinkind, besonders aber beim Neugeborenen differentialdiagnostische Schwierigkeiten auftreten. Unter den Entwicklungsstörungen und Mißbildungskomplexen gibt es nur wenige, die aufgrund ihrer klinischen Merkmale einer Chromosomenaberration zuzuordnen sind und die dann cytogenetisch und phänotypisch ein einheitliches Krankheitsbild darstellen.

Viel häufiger sind Störungen, die wegen auffälliger Einzelmerkmale eine Chromosomenstörung zwar vermuten, dann aber cytogenetisch keine erkennen lassen. Mit der Indikationsstellung zu einer Chromosomenanalyse sollte trotzdem der Versuch gemacht werden, das Krankheitsbild aufgrund seiner klinischen Merkmale einem der abgegrenzten Syndrome zuzuordnen.

Bei der klinischen Untersuchung wird sich der Arzt einem breiten Spektrum von Einzelmerkmalen gegenübersehen, die zwar auf eine Chromosomenaberration verdächtig sind, die sich aber meist phänotypisch nicht zu einer nosologischen Einheit zusammenfügen lassen. Dementsprechend wird die Analyse einen normalen Karyotyp zeigen. Möglicherweise handelt es sich dabei um Störungen einzelner, besonders bedeutungsvoller Genorte oder um Veränderungen im molekularen Bereich, die mit den heutigen Untersuchungsmethoden noch nicht zu erfassen sind, schließlich sind Chromosomenaberrationen auch nur grobstrukturelle Veränderungen.

Bei der Bewertung einzelner klinischer Merkmale ist davon auszugehen, daß nur sehr wenige für sich beanspruchen können, für ein bestimmtes Krankheitsbild spezifisch zu sein. Allerdings kann das eine oder andere Einzelsymptom bei der Differentialdiagnose ein gewisses Gewicht haben, das richtungsführend ist.

Auch bei eindeutigen Hinweisen auf eine bestimmte Chromosomenaberration ist nicht in allen Fällen zu erwarten, daß dem klinischen Krankheitsbild der cytogenetische Befund entspricht. Es sind Fälle bekannt geworden, bei denen eindeutig ein typischer pathologischer Phänotyp vorlag, ohne daß im Chromosomenmuster die für ihn typische Aberration erkennbar war. Diese Möglichkeit besteht, wenn ein nicht erfaßbares Mosaik oder eine sogenannte Phänokopie vorliegt. So haben Marshal u. Mitarb. 1964 (45) einen Patienten beschrieben, der weitgehend in seiner klinischen Symptomatik einer Trisomie 13 ähnlich war, einen pathologischen Chromosomenbefund aber vermissen ließ. In gleicher Weise wurden durch Marsch u. Mitarb. (44) und durch Gilgenkrantz u. Mitarb. (21) Fälle bekannt, die phänotypisch einer Trisomie 18 glichen und die cytogenetisch einen normalen Chromosomenbefund zeigten.

Andererseits können Chromosomenaberrationen numerischer oder struktureller Art gelegentlich auch durch Zufall entdeckt werden, wenn wegen eigenartiger und möglicherweise nicht ganz typischer Merkmale nach einem Syndrom gesucht wurde.

Das 18q- Syndrom gehört in die große Gruppe der intrauterinen, genetisch bedingten Wachstumsstörungen, die beim Neugeborenen ein zu niedriges Geburtsgewicht, Minderwuchs und Mikrocephalie bei meist normalem Gestationsalter hervorrufen. Den chromosomal bedingten Mißbildungssyndromen ist gemeinsam eine Störung der geistigen Entwicklung meist schwererer Art, die schon in den ersten Lebensmonaten auffällig wird. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Krankheitsbilder, die bei der Differentialdiagnose des 18q- Syndroms zu berücksichtigen sind. Es handelt sich um eine erste Gruppe, bei der eine faßbare Chromosomenaberration vorliegt, und um eine zweite Gruppe, bei der meist etwas über den Erbgang bekannt ist, nicht aber über die eigentliche genetische Störung.

Tabelle 6. Differentialdiagnose des klinischen Bildes beim 18q- Syndrom.

I. Syndrome mit Chromosomenaberration

	Geistige Retardierung	Minder-wuchs	Mikro-cephalie	Literatur
1. Down-Syndrom	+	+/-	-	18,20,25,52,67
2. Penta X Syndrom	+	+	-	5,25,32,67
3. XXXXY - Syndrom	+	+	gelegent-lich	16,25,67,82
4. 18 Trisomie Syndrom	+	+	gelegent-lich	18,20,25,71,76, 78
5. 13 Trisomie Syndrom	+	+	häufig	18,20,25,71,78
6. Cat-eye-Syndrom	+/-			18,63,67
7. 4p-Syndrom	+	+	-	18,25,58,67
8. Cri du chat Syndrom	+	+	häufig	18,20,25,67
9. 21q-Syndrom	+	+	-	18,25,54,59,67
10. XO Syndrom	+/-	+	-	18,20,25,67

II. Syndrome ohne Chromosomenaberration

	Geistige Retardierung	Minder-wuchs	Mikro-cephalie	Literatur
1. Silver-Syndrom		+	-	18,65,66,67
2. Bloom-Syndrom		+	-	2,3,18,67
3. Seckel-Syndrom	+	+	häufig	24,67
4. Cornelia de Lange-Syndrom	+	+	häufig	20,56,67
5. Hallermann-Streiff-Syndrom		+	gelegent-lich	20,26
6. Rubinstein-Taybi-Syndrom	+	+	häufig	7,20,31,60, 67
7. Apert-Syndrom	+/-	-	Akrocephalie	52,67
8. Craniofaciale Dysostose Crouzon	+/-	-	Akrocephalie	52,67

I. Syndrome mit Minderwuchs, zusätzlichen Merkmalen und Chromosomenaberration

1. Down - Syndrom

Bei der Abgrenzung von Syndromen, die mit geistiger Retardierung, Minderwuchs und Mikrocephalie einhergehen, ist zunächst das Down - Syndrom in die Differentialdiagnose einzubeziehen. Als häufigste Chromosomenaberration ist das Krankheitsbild klinisch auch am besten bekannt.

Die wichtigsten klinischen Merkmale sind ein breites, flaches Gesicht, schräge Lidspalten, Epikanthus, kleine knopfförmige Nase mit breitem Nasenrücken und eine große gefurchte Zunge. Am Schädel fällt das flache Hinterhaupt mit erhöhtem Schädelindex auf und der späte Verschluß der Fontanellen. Mit der Ohrdysplasie, der Vierfingerfurche an den kurzen plumpen Händen, der Klinodaktylie des 5. Fingers und weiteren fakultativen Merkmalen ist das Krankheitsbild zu klassifizieren.

Gemeinsam mit dem 18q- Syndrom ist die Hypotonie der Muskulatur und häufig vorkommende Herz- und Genitalmißbildungen wie Kryptorchismus bei Knaben und Labienfehlbildungen bei Mädchen.

2. Penta X Syndrom

Wenn weibliche Neugeborene auf eine Chromosomenaberration verdächtig sind, ist auch an dieses Syndrom zu denken. Bei den zwei bisher beschriebenen Fällen (5,32) fanden sich neben schwerer geistiger Behinderung und Minderwuchs mongoloide Lidstellung, kleine Hände mit Klinodaktylie des 5. Fingers und ein offener Ductus arteriosus Botalli. Bei einem der Mädchen zeigten sich außerdem Hypertelorismus, Epikanthus, Iriskolobome, tief angesetzte Ohren, kurzer Hals, Vierfingerfurche, einseitiger Klumpfuß und Zehenfehlstellungen.

3. XXXXY - Syndrom

Im Gegensatz zum XXY - und XXXY - Klinefelter-Syndrom, das in der Regel erst im Jugend- oder Erwachsenenalter diagnostiziert und beschrieben wird, handelt es sich bei den Fällen mit XXXXY - Syndrom meist um Säuglinge und Kleinkinder (Zaleski u. Mitarb. 1966) (82).

Die wichtigsten klinischen Merkmale sind außer dem Hypogenitalismus mongoloide Lidstellung und Lidptosis. Besonders auffällig sind Bewegungseinschränkungen an den großen Gelenken, fast bei allen Fällen ist die Pronation im Ellbogengelenk behindert.

Mit dem 18q- Syndrom gemeinsam sind geistige Behinderung, Hypotonie der Muskulatur und statomotorische Entwicklungsverzögerung. Gelegentlich kommt eine kraniofaciale Dysmorphie vor mit Mikrocephalie, Hypertelorismus und Epikanthus. Eine Abflachung der mittleren Gesichtspartie, die durch eine Hypoplasie der Maxilla bedingt ist, kann mit der dadurch bedingten Progenie eine Ähnlichkeit mit dem 18q- Syndrom vortäuschen. In der Differentialdiagnose wird das XXXXY - Syndrom deshalb im Atlas of Mental Retardation von Holmes u. Mitarb. (28) an erster Stelle genannt.

4. 18 Trisomie - Syndrom

Von den 130 bei der Trisomie 18 beschriebenen klinischen Merkmalen unterscheiden sich die auffälligsten von denen des 18q- Syndroms.

Leitsymptome sind die Dolichocephalie mit ausladendem Hinterhaupt, die Nackendeflexion, Hypertelorismus, Mikro- und Retrogenie und die muskuläre Hypertonie. Die gefausteten Hände zeigen eine Flexionsdeformität mit Überlappen des 2. und 5. Fingers, die Großzehe ist abnorm proximal angesetzt und dorsalflektiert. Häufig sind Hernien, Rectusdiastase und Genitalanomalien. Mißbildungen fast aller inneren Organe sind beschrieben.

Mit dem 18q- Syndrom gemeinsam sind gelegentlich auftretende Mikrocephalie, Hypertelorismus und gleichartige Fußdeformitäten. Wegweisend bei der Differentialdiagnose ist die kraniofaciale Dysmorphie, die sich von der anderer Syndrome wesentlich unterscheidet.

5. 13 Trisomie - Syndrom

Die Diagnose dieses Syndroms läßt sich klinisch vor allem durch die charakteristische Fehlbildung des Schädels und des Gesichts stellen mit mäßiger Mikrocephalie, fliehender Stirn, weiter Sagittalnaht und weiten Fontanellen, besonders aber durch eine Lippen-Gaumenspalte, die bei 3/4 aller Patienten vorkommt.

Augenmißbildungen sind ebenso häufig wie auch Ohrdysplasie. Die Helixdeformierung ist der beim 18q- Syndrom ähnlich, allerdings fehlt die Prominenz von Antihelix und Antitragus. Weitere häufige Merkmale sind umschriebene Defekte der Kopfhaut, cutis laxa an Körper und Nacken, Polydaktylie mit einer Flexionsdeformität und gelegentlicher Kamptodaktylie.

Seltener sind begleitende Mißbildungen wie Myelomeningocele, Anophthalmie und Cyclopie sowie vom 18q- Syndrom unterscheidbare Merkmale wie muskuläre Hypertonie und Hypotelorismus. Mißbildungen fast aller inneren Organe sind beschrieben.

In weniger als der Hälfte der Fälle treten Symptome auf, die mit dem 18q- Syndrom gemeinsam sind: Muskuläre Hypotonie, Hypertelorismus und fehlendes Philtrum.

6. Cat - eye - Syndrom

Das Katzenaugensyndrom wurde nach der Entdeckung durch Schmid in Zürich und Fraccaro in Pavia von Schachenmann 1965 veröffentlicht (63).

Die Kinder zeigen eine leichte bis mäßige Entwicklungsstörung und geistige Behinderung. Im unteren Teil der Iris zeigt sich ein vertikales Kolobom, das den Eindruck eines schlitzförmigen Katzenauges vermittelt. Alle Kinder haben einen leichten Hypertelorismus und eine mäßige antimongoloide Lidachsenstellung. Zwei der Fälle zeigten präaurikuläre Fistelgänge und drei eine Analatresie mit rectovestibulärer Fistel.

Aufgrund der beschriebenen Mißbildungen ist eine Verwechslung mit anderen Syndromen kaum möglich, es fehlen auch der Minderwuchs, die Gedeihstörung und die Mikrocephalie.

7. 4p- Syndrom

Nach Entdeckung des cri-du-chat - Syndroms wurden gelegentlich Kinder mit einer Deletion am kurzen Arm eines Chromosoms der B - Gruppe gefunden, die den typischen Katzenschrei und gewisse klinische Merkmale vermissen ließen. Durch Wolf und Reinwein (58,81) wurde vom cri-du-chat - Syndrom das 4p- Syndrom abgegrenzt.

Die wichtigsten klinischen Merkmale sind Schädelasymmetrie, Hypertelorismus mit Epikanthus, in der Hälfte der Fälle bugförmig vorspringende Glabella mit breiter Nasenwurzel und schnabelförmig gebogener Nase. Häufig finden sich Augenanomalien, Spaltbildungen des Gesichts, tiefsitzende, wenig modellierte Ohren und gelegentlich präaurikuläre Anhänge. Weitere fakultativ vorkommende Merkmale und angeborene Herzfehler sind beschrieben.

Gemeinsam mit dem 18q- Syndrom ist ein fischmaulartig deformierter Mund mit auffällig verkürzter Oberlippe und Mikrogenie, der sich jedoch von dem "Karpfenmaul" mit Progenie gut unterscheiden läßt.

8. Cri-du-chat Syndrom

Die Deletion am kurzen Arm des Chromosoms Nr. 5

(5p- Syndrom) wird als "Katzenschrei" - Syndrom bezeichnet, da das an das Schreien junger Katzen erinnernde Wimmern der Säuglinge ein hervorstehendes Merkmal darstellt.

Bei der Diagnose sind charakteristische Veränderungen des Gesichts richtungweisend. Fast alle Kinder haben ein volles, rundes Gesicht ("Mondgesicht") mit verbreiterter flacher Nasenwurzel, Epikanthus und antimongoloider Lidachse. Häufig sind Strabismus, tief angesetzte, wenig modellierte Ohren und eine Vierfingerfurche.

Gelegentlich auftretende Merkmale sind Gesichtsasymmetrie, Uvula bifida, kurzer Nacken, Klinodaktylie sowie mit dem 4p- Syndrom gemeinsam Lippen- Gaumen- Spalte und präaurikuläre Anhänge.

Die Abgrenzung vom 4p- Syndrom allein nach klinischen Merkmalen ist meist schwierig, die Symptome unterscheiden sich jedoch deutlich von denen des 18q- Syndroms.

9. 21q- Syndrom

Seit einer ersten Beschreibung durch Lejeune (40) wurden wenige Fälle mit einer Deletion am langen Arm eines Chromosoms Nr. 21 bekannt (54,59). Diese partielle Monosomie wurde vom Erstbeschreiber "Antimongolismus" genannt, da in einer Zellreihe seiner Untersuchungen ein Chromosom Nr. 21 überhaupt fehlte.

Eine Gegenüberstellung der klinischen Merkmale zu denen der Trisomie 21 läßt einige gegensätzliche Symptome erkennen. Der Muskeltonus ist hyperton, die Lidachsen antimongoloid, es zeigt sich eine Blepharochalasis, eine prominente Nasenwurzel, breite Ohrmuscheln mit weiten äußeren Gehörgängen und eine Mikrogenie. Die Fingernägel sind mißgebildet. Außer einer Syndaktylie sind weitere fakultative Merkmale beschrieben.

Sowohl die fehlende Mikrocephalie als auch die angeführten Gesichtssymptome und die muskuläre Hypertonie ermöglichen eine Unterscheidung zum 18q- Syndrom.

10. XO Syndrom

Auch das Turner - Syndrom mit einem normalen Geburtsgewicht, der fehlenden Mikrocephalie und einer offenbar normalen bis leicht retardierten geistigen Entwicklung ist kaum mit dem 18q- Syndrom zu verwechseln.

Als klinische Merkmale fallen schon bei Geburt Lymphödeme zu Händen und Füßen auf und ein Schildthorax mit oft kleinen, weit auseinanderstehenden Mamillen. Die Ohren sind in der Regel tief angesetzt und deformiert. Ein hoher schmaler Gaumen und ein schmaler fliehender Unterkiefer läßt das Gesicht herzförmig erscheinen. Wegen seiner starren Gesichtszüge wird es auch als "Sphinxgesicht" bezeichnet. Weitere typische Merkmale sind tiefer Nackenhaaransatz und ein kurzer Hals. In der Hälfte der Fälle finden sich ein Nackenflügelfell und multiple Pigmentnaevi. An den Extremitäten zeigen sich oft Anomalien am Ellbogen und an den Fingernägeln. Außer der Ovarialdysgenesie sind eine Reihe weiterer innerer Mißbildungen bekannt, so auch angeborene Herzfehler und Nierenanomalien.

Mit dem 18q- Syndrom gemeinsam sind Hörstörungen und der Minderwuchs, allerdings sind Kinder wegen ihrer Neigung zum Fettansatz in der Regel schwerer als ihrer Körpergröße zukommt.

Als Sonderform ist das sogenannte männliche Turner - Syndrom oder Noonan - Syndrom zu nennen, das durch Minderwuchs, Hypogonadismus und die Merkmale des eigentlichen Turner - Syndroms gekennzeichnet ist. In der Hälfte der Fälle sind die Kinder geistig behindert.

II. Syndrome mit Minderwuchs und zusätzlichen Merkmalen ohne charakteristische Chromosomenanomalie

In dieser Gruppe sind Syndrome zusammengestellt, die mit Minderwuchs einhergehen und mit zusätzlichen Fehlbildungen, die denen von chromosomal verursachten Krankheitsbildern gleichen. Eine charakteristische Chromosomenaberration konnte bei diesen Syndromen aber nicht nachgewiesen werden. Beim Bloom - Syndrom durchgeführte Chromosomenanalysen zeigten eine hohe Frequenz von Chromosomenbrüchen, die jedoch nicht als Ursache, sondern als Folge der Erkrankung aufgefaßt werden (64).

Das S i l v e r - Syndrom ist durch eine Skelettasymmetrie mit halbseitiger Hypertrophie des ganzen Körpers oder nur der Extremitäten gekennzeichnet. Häufig erscheint das Gesicht dreieckig mit nach unten gezogenen Mundwinkeln. Klinodaktylie, Syndaktylie, Café-au-lait - Flecken und andere unspezifische Merkmale können auftreten, gelegentlich besteht auch eine geistige Behinderung. Die Skelettasymmetrie und die fehlende Mikrozephalie lassen die differentialdiagnostische Abgrenzung zu.

Bei Patienten mit dem B l o o m - Syndrom zeigt sich im Gesicht ein fleckförmiges teleangiektatisches Erythem, das sich bei Sonnenbestrahlung verstärkt. Fakultativ auftretende Merkmale sind Café-au-lait - Flecken, Ichthyosis, Hypertrichose, Fingeranomalie und weitere unspezifische Fehlbildungen. Es fehlt die geistige Retardierung, die Mikrocephalie und dem 18q- Syndrom ähnliche Merkmale.

Minderwuchs, geistige Behinderung und eine Mikrobrachycephalie finden sich beim C o r n e l i a d e L a n g e - Syndrom. Charakteristische Merkmale sind buschige, zusammengewachsene Augenbrauen, lange und gekrümmte Wimpern, eine knopfförmige, nach oben gerichtete Nase, dünne Lippen mit schnabelartigem Überlappen der

Oberlippe, abfallenden Mundwinkeln und Mikrogenie. Fast alle Kinder zeigen Hirsutismus, eine dunkle Verfärbung der perioralen Region und Dysmelien. Seltener treten Augenanomalien und Mißbildungen innerer Organe auf. Die Symptome lassen sich gut von denen des 18q- Syndroms unterscheiden.

Beim S e c k e l - Syndrom finden sich neben ausgeprägtem Zwergwuchs auch Mikrocephalie und geistige Retardierung. Die Bezeichnung "Vogelköpfiger Zwergwuchs" kennzeichnet die Mikrocephalie mit vorspringender und gebogener Nase, die das typische Aussehen der Patienten hervorruft. Fakultativ auftretende unspezifische Fehlbildungen sind beschrieben, diese sind aber nicht denen des 18q- Syndroms ähnlich.

Kinder mit H a l l e r m a n n - S t r e i f f - Syndrom zeigen einen proportionierten Minderwuchs, einen brachycephalen Schädel mit prominenter Frontal- und Parietalregion, verzögerter Nahtverknöcherung und mit Mikrogenie. Mikrophthalmie, Strabismus und angeborene Katarakte sind häufig und rufen mit der dünnen und schmalen Nase ein typisches Aussehen hervor. Weitere Fehlbildungen sind Mikrognathie, ein kleiner Mund mit schmalen Lippen, dünnes und spärliches Haupthaar und dürftig ausgebildete Augenbrauen und Wimpern. Fakultativ auftretende Merkmale sind Skaphocephalie, mongoloide Lidachsen, Syndaktylie, Wirbelsäulendeformierungen, Spina bifida und weitere seltenere Fehlbildungen. Die genannten Symptome lassen die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber anderen Syndromen zu.

Das R u b i n s t e i n - T a y b i - Syndrom zeigt als hervorstechendes Merkmal auffällig breite Daumen und Großzehen. In der Hälfte der Fälle sind weitere Finger und Zehen verbreitert. Minderwuchs und Mikrocephalie sind häufig beschrieben. Im Bereich des Ge-

sichts finden sich antimongoloide Lidachsen, schmaler Oberkiefer, Mikrogenie, eine gebogene Nase mit breiter Nasenwurzel und unter den Nasenflügeln hervorragendem Septum. Weitere Fehlbildungen sind Strabismus, Epikanthus, ein Naevus flammeus auf der Stirn, tief angesetzte, dysplastische Ohren, vorspringende Stirn, Fingeranomalien und eine Reihe seltenere Merkmale. Mißbildungen innerer Organe sind beschrieben.

Bei der Differentialdiagnose zum 18q- Syndrom ist nicht zuletzt auch das Apert- Syndrom und die Craniofaciale Dysostose Crouzon zu berücksichtigen (28). Beide Krankheitsbilder gehen mit einer Unterentwicklung des mittleren Gesichtsbereichs einher.

Beim A p e r t - Syndrom zeigen die Patienten einen verkürzten anterior-posterioren Schädeldurchmesser mit hoher Stirn und flachem Hinterhaupt (Akrocephalie), keine eigentliche Mikrocephalie.

Mit dem 18q- Syndrom gemeinsam sind ein flaches Gesicht, Hypertelorismus, Strabismus, eine kleine Nase und eine Hypoplasie der Maxilla. Der Gaumen ist schmal und kann ebenfalls gespalten sein. Wichtigstes Unterscheidungsmerkmal ist die charakteristische Syndaktylie, die sowohl Knochen als auch nur die Haut betreffen kann und Fusionen einzelner Finger wie auch der ganzen Hand hervorruft.

Die Craniofaciale Dysostose C r o u z o n läßt sich vom 18q- Syndrom nur sehr viel schwieriger abgrenzen, da neben der ähnlichen Mittelgesichtsdysplasie mit Hypoplasie der Maxilla und Progenie weitere gemeinsame Symptome vorkommen: Unterentwicklung der Orbita, Hypertelorismus, Nystagmus und Strabismus. Einige Patienten zeigen in ähnlicher Weise tief angesetzte Ohren, fehlgebildete Gehörgänge und Schwerhörigkeit, gelegentlich ist die Intelligenz unterhalb des Durchschnitts. Die Unterscheidung

allein nach klinischen Merkmalen kann schwierig sein, obwohl sich einige Symptome wie die Ohrmuscheldysplasie, die Fingeranomalie, der Karpfenmund und einige fakultative Merkmale deutlich unterscheiden.

Leitmerkmale für die Differentialdiagnose

An eine Deletion der langen Arme eines Chromosoms Nr.18 sollte immer dann gedacht werden, wenn Säuglinge oder Kleinkinder zur Untersuchung kommen, die neben einer geistigen und statomotorischen Retardierung auch Minderwuchs, Mikrocephalie und ein vermindertes Hörvermögen zeigen. Besondere Aufmerksamkeit verdient zuerst das Gesicht, das in seinen mittleren Abschnitten hypoplastisch angelegt ist mit Verkleinerung der Maxilla. Die Stirn erscheint wegen der Mikrocephalie weniger, der Unterkiefer deutlicher prominent. Die breite Nasenwurzel geht lateral in einen beidseitigen Epikanthus über, der Augenabstand ist vergrößert. Wegen des flachen Nasenrückens gleicht in den meisten Fällen die Nase einer kleinen dreiseitigen Pyramide (Abb. 1 und 2). Die abfallenden Mundwinkel und die glatte, verdünnte Oberlippe ruft den Eindruck eines "Karpfenmaules" hervor. In vielen Fällen sind neben Strabismus und Nystagmus Augenfehlbildungen wie Mikrophthalmie und Kolobome auffällig. Die vertieft angesetzten, ungewöhnlich modellierten Ohren müssen als Leitmerkmal 1.Ordnung angesehen werden, da eine Antihelix - Antitragus - Hypertrophie sonst bei keiner anderen Fehlbildung vorkommt. Sind dann spindelförmige oder sich nach distal verjüngende Finger mit vermehrt auftretenden Wirbelmustern auf den Fingerbeeren nachweisbar, liegen Fußdeformitäten, Grübchen in der Haut über den Gelenken vor, ist eine muskuläre Hypotonie und ein Auskultationsbefund, der Hinweise für einen angeborenen Herzfehler gibt, vorhanden, dann kann allein aufgrund einer klinischen Untersuchung die Diagnose gestellt werden.

Da diese Symptome bei starker Ausprägung bereits im Neugeborenenalter, bei schwächerer im 1. bis 2. Lebensjahr deutlich werden, ist eine Frühdiagnose und Prognose möglich und der Weg zu einer definierenden cytogenetischen Untersuchung gebahnt. Daß innerhalb kurzer Zeit zwei Kinder mit einem 18q- Syndrom an einer Kinderklinik ent-

deckt wurden, kann ein Hinweis dafür sein, daß derartige Fälle nicht so selten sind, wie die Zahl der bisherigen Beschreibungen vermuten läßt. Es erscheint möglich, daß die einzelnen Syndrome mit zunehmenden Kenntnissen über weitere Patienten nicht mehr einfach Raritäten bleiben, sondern sich einer noch unbekannten Pathogenese der Störung zuordnen lassen.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die vorliegende Arbeit baut sich aus drei Teilen auf. Im ersten Teil wird im Rahmen der Einführung eine Literaturübersicht über die bisher veröffentlichten angeborenen Mißbildungen mit einer Deletion am langen Arm eines Chromosoms Nr. 18 gegeben und das klinische Bild dargelegt. Die Einzelmerkmale wurden dazu tabellarisch geordnet und nach ihrer Häufigkeit aufgeführt.

Es lassen sich "obligate" und "fakultative" Symptome unterteilen, wobei die obligaten bei allen Patienten, mindestens aber bei 2/3 aller Fälle auftreten, während die fakultativen nur gelegentlich, bis zu etwa der Hälfte aller Fälle, gefunden wurden.

Die obligaten klinischen Merkmale sind in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit: Abnorme Ohrmodellierung mit Antihelix - Antitragus - Prominenz, distal verschmälerte Finger, geistige Retardierung, vermehrt auftretende Fingerbeerenwirbelmuster, Mikrocephalie, körperliche Unterentwicklung, charakteristische Mittelgesichtsdysplasie, Grübchenbildung in der Haut, karpfenmaulartig geformter Mund und Augenanomalien verschiedener Art.

Im zweiten Teil der Arbeit werden zwei Kinder mit einer Deletion am langen Arm eines Chromosoms Nr. 18 beschrieben, wobei es sich im ersten Fall um ein Mosaik handelt, was bisher nur bei 9 der insgesamt 68 Patienten gefunden worden war.

Das zuerst beschriebene Kind war den Eltern im 4. Lebensmonat durch fehlende Hörreaktionen und durch eine Verzögerung der Entwicklung aufgefallen. Das psychomotorische Ver-

halten bewegte sich im unteren Bereich der Altersnorm, während der soziale Kontakt und die Sprachentwicklung stark verzögert waren. Die abnorme Ohrmodellierung, Einengung der äußeren Gehörgänge, das eigenartige Gesicht, Spindelfinger und Tintenlöscherfüße vervollständigten die Symptomatik. Eine cytogenetische Untersuchung bestätigte die klinische Diagnose eines 18q- Syndroms.

Der zweite Fall betraf ein Kind, das schon bei Geburt durch niedriges Geburtsgewicht bei fast normaler Tragzeit, durch Mikrocephalie und Trinkschwäche aufgefallen war. Eine Untersuchung im Alter von 5 Wochen ergab die Fehlbildungen: Ohrdysplasie mit eingerollter Helix und Antihelix - Antitragushypertrophie, Strabismus convergens, mongoloide Lidachsen, Karpfenmund, Progenie, Spindelfinger, Tintenlöscherfüße, Grübchenbildungen in der Haut, Labienfehlbildungen und Hypotonie der Muskulatur. Klinisch und elektrocardiographisch wurde ein Herzfehler festgestellt. Aufgrund der klinischen Symptomatik wurde eine Chromosomenanalyse durchgeführt und die Diagnose eines 18q- Syndroms gesichert.

Im dritten Teil der Arbeit, der Besprechung, werden beide Patienten im Hinblick auf ihre klinische Symptomatik mit den schon bekannten Fällen eines 18q- Syndroms verglichen. Nach Durchsicht der Literatur und Ergänzung der Patientenzahl durch die beiden eigenen Fälle wird eine Übersicht über die wichtigsten klinischen Merkmale des 18q- Syndroms gegeben. Nach Bearbeitung der Beschreibungen von 60 Patienten werden Daten über die klinischen Merkmale berechnet und nach ihrer prozentualen Häufigkeit geordnet.

Die Angaben basieren auf größeren Zahlen als die bisher erschienenen Übersichtsarbeiten von De Grouchy (23), Cenani u. Mitarb. (6), Curran u. Mitarb. (8), Wertelecki

und Gerald (80) und Lurie und Lazjuk (43). In der Rangordnung der prozentualen Häufigkeit der wichtigsten klinischen Merkmale mußten geringgradige Verschiebungen vorgenommen werden, wobei die Zahlen mit denen von De Grouchy weitgehend übereinstimmten. Das unterstreicht die Tatsache, daß es sich bei der Deletion am langen Arm eines Chromosoms Nr. 18 um ein klinisch einheitliches Syndrom handelt, das aufgrund charakteristischer Merkmale diagnostiziert werden kann. Dazu wurde eine Übersicht über die Syndrome erstellt, die bei der Differentialdiagnose des 18q- Syndroms zu berücksichtigen sind. Es handelt sich um eine kurze Symptombeschreibung der Krankheitsbilder, die die Trias Minderwuchs, Mikrocephalie und geistige Retardierung aufweisen. Eine erste Gruppe umfaßt 10 Syndrome, denen eine Chromosomenaberration zugrunde liegt. Sie lassen sich durch spezifische klinische Merkmale sowohl vom 18q- Syndrom als auch untereinander abgrenzen. Die zweite Gruppe mit Syndromen, die bei der Differentialdiagnose zu erwägen sind, betrifft weitere 8 Krankheitsbilder, denen eine faßbare Chromosomenanomalie fehlt. Auch diese lassen sich nach der klinischen Symptomatik vom 18q- Syndrom und auch untereinander abgrenzen. Schließlich wird auf die Leitmerkmale des 18q- Syndroms noch einmal eingegangen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

(1) Baraschnew, J.I., S.J.Kozlowa, O.B.Swjatkina and L.Z.Kunjkina: The syndrome of the 18 th chromosome long arm deletion.
Vopr.ochr.materin.det. 17, 13-16 (1972).

(2) Bloom,D.: Congenital teleangiektatic erythema resembling lupus erythematosus in dwarfs.
A.M.A. Am.J.Dis.Children 88, 754-758 (1954).

(3) Bloom,D.: The syndrome of congenital teleangiektatic erythema and stunted growth.
J.Pediat. 68, 103-113 (1966).

(4) Brehme,H.: Über die Häufigkeiten der Zehenmustertypen in einer deutschen Normalbevölkerung.
Anthrop. Anz. 30, 262-268 (1968).

(5) Brody,J., M.G. Fitzgerald and A.S. Spiers:
A female child with five X chromosomes.
J.Pediat. 70, 105-109 (1967).

(6) Cenani,A., L. Schoeller und G. Schubart: Deletion am langen Arm eines Chromosoms Nr.18 (46,XX,18q-).
Arch.Kinderheilk. 178, 266-272 (1969).

(7) Coffin,G.S.: Brachydaktyly, peculiar facies and mental retardation.
Am.J.Dis.Children 108, 588-608 (1963).

(8) Curran,J.P., F.L. Al-Salihi and P.W. Allderdice:
Partial Deletion of the long arm of chromosome E-18.
Pediatrics 46, 721-729 (1970).

(9) Day,E.J., R. Marshall, P.A.C. Mac Donald and W.M. Davidson: Deleted chromosome 18 with paternal mosaicism. Lancet 1967 II, 1307.

(10) Destiné,M.L., H.H. Punnett, S.Thovichit, A.M. Digeorge et L.Weiss: La Délétion partielle du bras long du chromosome 18 (syndrome 18q-). Rapport de deux cas. Ann.Génét. 10, 65-69 (1967).

(11) Dziuba, P., K.Jończyk, D.Dziekanowska and H.Bulsiewicz: Familial occurrence of deletion of long arm of chromosome 18 (46, 18q-). Ped.Pol., 47, 1037-1042 (1972).

(12) Faed,M.J.W., R. Whyte, C.R. Paterson, Margaret McCathie and Janet Robertson: Deletion of the long arms of chromosome 18 (46,XX,18q-) associated with absence of IgA and hypothyroidism in an adult. J.Med.Genet. 9, 102-105 (1972).

(13) Feingold,M., R.S. Schwartz, L. Atkins, R.Anderson, C.S. Bartsocas, D.L. Page and J.W. Littlefield: IgA Deficiency Associated with Partial Deletion of Chromosome 18. J.Clin.Invest. 47, No.6, 34a, Abstract No.100, 925 (1968).

(14) Finley,S.C., W.H. Finley, T.A. Noto, I.A. Uchida and R.F. Roddam: IgA absence associated with a ring - 18 chromosome. Lancet 1968 I, 1095-1096.

(15) Fraccaro,M., K.Kaijser and J. Lindsten: A child with 49 chromosomes. Lancet 1960 II, 899-902.

(16) Fraccaro,M., M.Hulten, B.I.Ivemark, J.Lindsten, L.Tiepolo, P.Zetterquist: Structural abnormalities of chromosome 18. I-A case of 18q-, with autopsy findings. Ann. Génét. 14, 275-280 (1971).

(17) Frankenburg,W.K. and J.B. Dodds: The Denver Developmental Screening Test. J.Pediat. 71, 181-191 (1967).

(18) Gardner,L.I.: Endocrine and Genetic Diseases of Childhood, Philadelphia and London: W.B. Saunders Company 1969.

(19) Geiger,H. und P.Hoffmann: Quantitative immunologische Bestimmung von 16 verschiedenen Serumproteinen bei 260 normalen, 0 - 15 Jahre alten Kindern. Z.Kinderheilk. 109, 22-40 (1970).

(20) Gellis,S.S. and M.Feingold: Atlas of mental retardation syndromes, Washington: Department of Health, Education and Welfare 1968.

(21) Gilgenkrantz,S., J.Sapelier, M.Thiriet, Cl.Kahn et M.Pierson: A propos de la Trisomie 18. Etude de 4 observations. Ann. Génét. 10, 32-38 (1967).

(22) Grouchy, J.de, P.Royer, Ch.Salmon et M.Lamy: Délétion partielle des bras longs du chromosome 18. Path. et Biol. 12, 579-582 (1964).

(23) Grouchy, J.de: The 18p-, 18q-, and 18r Syndromes. In Mc Kusick V.A. ed. Proc. of the first Conference on the Clinical Delineation of Birth Defects, Baltimore May 20-25, 1968. Original Article Series. Vol.V, No.5, 74-87 (1969).

(24) Harper,R.G., E.Orti and R.K. Baker: Bird - headed - dwarfs (Seckel's syndrome). J.Pediat. 70, 799-804 (1967).

(25) Hienz, H.A.: Chromosomenfibel, Stuttgart: Georg Thieme 1971.

(26) Hoefnagl, D. and K. Bernirschke: Dyscephalia mandibulo-oculo-facialis (Hallermann-Streiff-syndrome). Arch.Dis.Children 40, 57-61 (1965).

(27) Hoehn, H., C. Sander and L.Z. Sander: Aneusomie de recombinaison: rearrangement between paternal chromosomes 4 and 18 yielding offspring with features of the 18q- syndrome. Ann. Génét. 14, 187-192 (1971).

(28) Holmes, L.B., H.W. Moser, S. Halldórsson, C. Mack, S.S. Pant and B. Matzilevich: Mental Retardation, An Atlas of Diseases with Associated Physical Abnormalities, New York, Toronto, London: The Macmillan Company 1972.

(29) Insley, J.: Syndrome associated with a deficiency of part of the long arm of chromosome No. 18. Arch.Dis.Child. 42, 140-146 (1967).

(30) Jacobsen, P., M. Mikkelsen, E. Niebuhr and J.de Grouchy: A case of 18q- in a t(18q-;6p+) family. Ann.Génét. 14, 41-48 (1971).

(31) Johnson, C.F.: Broad thumbs and broad great toes with facial abnormalities and mental retardation. J.Pediat. 68, 942-951 (1966).

(32) Kesaree, N. and P.V. Wooley: A phenotypic female with 49 chromosomes, presumably XXXXX. A case report. J.Pediat. 63, 1099-1103 (1963).

(33) Kushnick, T. and G.Matsushita: Partial deletion of long arms of chromosome 18. Pediatrics 42, 194-197 (1968).

(34) Law, E.M. and J.G. Masterson: Partial deletion of chromosome 18. Lancet 1966 II, 1137.

(35) Law, E.M. and J.G. Masterson: Familial 18 q- syndrome. Ann. Génét. 12, 215-222 (1969).

(36) Le Maréc, B., M.Lessard, A.Renault et Y.Coutel: Deletion du bras long du chromosome 18. Pédiatrie 26, 749-757 (1971).

(37) Leisti, J.: Structural variation in human mitotic chromosomes. Ann. Acad. Scie. fenn. A., IV Biologica 179 (1971).

(38) Lejeune,J., R.Berger, J.Lafourcade et M.O. Réthoré: La délétion du bras long du chromosome 18. Individualisation d'un nouvel état morbide. Ann. Génét. 9, 32-38 (1966).

(39) Lejeune,J., R.Berger, M.O. Réthoré, J.Lafourcade, B.Dutrillaux, P.Canlorbe et B.Labrune: Deux cas de syndrome 18q- en mosaique (46,XX/46,XX,18q-). Ann. Génét. 10, 18-24 (1967).

(40) Lejeune,J., R.Berger, M.Réthoré, L.Archambault, H.Jerome, S.Thieffry, J.Aicardi, M. Broyer, J.Lafourcade, J.Cruveiller et L.Turpin: Monosomie partielle pour un petit acrocentrique. C.Rend.Acad.Sci. 259, 4187-4190 (1964).

(41) Lejeune,J., R.Berger, M.O. Réthoré, J.Vialatte: Un cas de syndrome 18q-. J.Génét.hum. 17, 423-428 (1969).

(42) Lindsjö,A., and B.Hall: Partial monosomy of the long arm of an E chromosome. A new syndrome. Hereditas (Lund) 57, 205-208 (1967).

(43) Lurie, I.W. and G.I. Lazjuk: Partial Monosomies 18. Review of cytogenetical and phenotypical Variants. Humangenetik 15, 203-222 (1972).

(44) Marsch,W.,A.Gropp und H.W.Rothauwe: Chromosomenanomalien bei Mißbildungssyndromen (sog. D- und E-Trisomie-Syndrom). Virchows Arch.path.Anat. 338, 111-129 (1964).

(45) Marshal,R., R.E. Newnham, J.R.Rawstron, J.R.Ellis and L.J.Stevens : Features of 13-15 Trisomy syndrome with normal karyotype. Lancet 1964 I, 556.

(46) Mavalwala,J., M.G.Wilson and C.E. Parker: Dermatoglyphics of the 18q- syndrome. Amer.J.phys.Anthropol. 32, 443-450 (1970).

(47) Mc Kenzie,J.: The first aroh syndrome. Arch.Dis.Child. 33, 477-486 (1958).

(48) Mc Kusick, V.A.: Mendelian Inheritance in Man, 2nd. ed., Baltimore 5-7: John Hopkins Press 1968.

(49) Mikelsaar,A.-V.N. and T.A. Talvik: Partial Deletion of the long arm of chromosome 18. Humangenetik 7, 359-360 (1969).

(50) Moorhead, P.S., P.C. Nowell, W.J. Mellman, D.M. Battips and D.A. Hungerford: Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. Exp.Cell.Res. 20, 613-616 (1960).

(51) Nance, W.E., S.H. Higdon, B.Chown and E.Engel: Partial E-18 long arm deletion. Lancet 1968 I, 303.

(52) Nelson, W.E., V.C.Vaughan and R.J.Mc Kay: Textbook of Pediatrics, 9th ed. Philadelphia, London, Toronto: Saunders 1969.

(53) Parker, C.E., J.Mavalwala, R.Koch, A.Hatashita and A. Derencsenyi: The Syndrome Associated With the Partial Deletion of the Long Arms of Chromosome 18 (18q-). Calif.Med.117, 65-71 (1972).

(54) Penrose, L.S.: Antimongolism. Lancet 1966 I, 497.

(55) Plato, C.C.: Dermatoglyphics in the 18q- Syndrome. Pediat. Res. 5, 64-69 (1971).

(56) Ptacek, L.J., J.M.Opitz, D.W. Smith, T.Gerritsen and H.A.Waisman: The Cornelia de Lange syndrome. J.Pediat. 63, 1000-1020 (1963).

(57) Reinwein,H., L.Z.Gorman und U.Wolf: Defizienz am langen Arm eines Chromosoms Nr.18 (46,XX,18q-). Z.Kinderheilk.101, 152-164 (1967).

(58) Reinwein, H. and U.Wolf: Deleted late-replicating chromosome 4/5. Lancet 1966 II, 282-283.

(59) Reisman, L.E.: Antimongolism. Studies in an infant with partial monosomy of the 21 chromosome. Lancet 1966 I, 394-397.

(60) Rubinstein, J.H. and H.Taybi: Broad thumbs and toes and facial abnormalities. A possible mental retardation syndrome. Am.J.Dis.Children 105, 588-608 (1963).

(61) Rudd, N.L. and P.H. La Marche: Gene deletion and duplication effects on phenotype and gamma globulin levels. J.med.Genet. 8, 97-106 (1971).

(62) San Roman, C. and M.-O. Réthoré: Syndrome (18q-). A new observation of mosaics (46,XX/46,XX,18q-). Rev.clin.esp. 114, 61-66 (1969).

(63) Schachenmann, G., W.Schmid, M.Fraccaro, A.Manini, L.Tiepolo, G.P.Perona and E.Sartori: Chromosomes in coloboma and anal atresia. Lancet 1965 II, 290.

(64) Schroeder, T.M. and R.Kern: Spontaneous chromosomal breakage and high incidence of leukämia in inherited disease. Blood, 37, 96-112 (1971).

(65) Silver, H.K.: Congenital asymmetry, short stature, and elevated urinary gonadotropin. A.M.A. J.Dis.Children 97, 768-773 (1959).

(66) Silver, H.K.: Asymmetry, short stature, and variations in sexual development. A syndrome of congenital malformations. Am.J.Dis.Children 107, 495-515 (1964).

(67) Smith, D.W.: Recognizable patterns of human malformation, 1st ed. Philadelphia - London - Toronto: Saunders 1970.

(68) Steward, J., S.Go, E.Ellis and A.Robinson: IgA and partial deletions of chromosome 18. Lancet 1968 II, 779.

(69) Steward, J.M., S.Go, E.Ellis and A.Robinson: Absent IgA and deletions of chromosome 18. J.med.Genet. 7, 11-19 (1970).

(70) Subrt, I. and J.Pokorny: Familial occurrence of 18q-. Humangenetik 10, 181-187 (1970).

(71) Taylor, A.I.: Autosomal trisomy sundromes: a detailed study of 27 cases of Edwards' syndrome and 27 cases of Pätau's syndrome. J.med.Genet. 5, 227-252 (1968).

(72) Thelen, T.H., D.J.Abrams and R.O.Fisch: Multiple abnormalities due to possible genetic inactivation in an X/autosome translocation. Amer.J.hum.Genet. 23, 410-418 (1971).

(73) Valdmanis, A., G.Pearson, A.E.Siegel, R.H.Hoeksema and J.D.Mann: A pedigree of 4/18 translocation chromosomes with type and counter-type: partial trisomy and partial monosomy for chromosome 18. Ann.Génét. 10, 159-166 (1967).

(74) Vesterhus,P. og D.Aarskog: Delesjon av Kromosom Nr.18. Tidsskr.Nor.Laegeforen. 92, Nr.28, 1835-1838 (1972).

(75) Vianello, M.G., E.Reboa, R.Monteverde and M.V. Rapallino: Deletion 18q-. A case of mosaicism. Minerva pediat. 20, 1497-1505 (1968).

(76) Voorhess, M.L., T.Vaharu and L.Gardner: Trisomy 16-18 syndrome. Lancet 1962 II, 992.

(77) Vulliamy, D.G. and P.A. Normandale: Cranio-facial dysostosis in a Dorset family. Arch.Dis.Child.41, 375-382 (1966).

(78) Warkany, J., E.Passarge and L.B. Smith:
Congenital malformations in autosomal trisomy syndromes. Am.J.Dis.Children 112, 502-517 (1966).

(79) Wertelecki, W., A.M. Schindler and P.S.Gerald:
Partial deletion of chromosome 18.
Lancet 1966 II, 641.

(80) Wertelecki, W. and P.S. Gerald: Clinical and chromosomal studies of the 18q- syndrome.
J.Pediat. 78, 44-52 (1971).

(81) Wolf, U. und H.Reinwein: Klinische und cytogenetische Differentialdiagnose der Defizienzen an den kurzen Armen der B - Chromosomen.
Z.Kinderh. 98, 235-245 (1967).

(82) Zaleski, W.A., C.S.Houston, J.Pozsonyi and K.L.Ying:
The XXXXY chromosome anomaly: report of three new cases and review of 30 cases from the literature.
Canad.Med.Ass. J. 94, 1143-1154 (1966).

(83) Zetterquist,P., M.Hultèn and J.Lindsten:
Physical malformation and mental retardation in association with structural autosomal aberrations.
Acta Paedist.scand., Suppl.159, 47-48 (1965).

Meinem verehrten Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. H. Ott danke ich an dieser Stelle sehr herzlich für die zahlreichen Anregungen, die wesentlich zu der Gestaltung dieser Arbeit beitrugen und für die ständige Anteilnahme, mit der er die Entstehung dieser Arbeit unermüdlich förderte.

Für die Ermutigung und die Anregungen, die diese Arbeit entstehen ließen und für die kritische Durchsicht gilt Herrn Professor Dr.med. W. Hagge mein besonderer Dank.

Frau Dr.med. Ott und Frau Dr.med. Hansen und ihren Mitarbeiterinnen vom Chromosomenlabor der I.Medizinischen Klinik des Bürgerhospitals habe ich für die Durchführung der cytogenetischen Untersuchungen und Überlassung der Abbildungen zu danken.

Mein Dank gilt ebenso Herrn H. Brehme vom Humangenetischen Institut der Universität Freiburg für die Untersuchung und Beurteilung des Hautleistensystems der Patienten und deren Familien.

Herrn Dr.med.B. Vandot und Herrn G. Mikuda danke ich für die Hilfe bei der Übersetzung von Arbeiten aus der russischen bzw. polnischen Sprache.

Lebenslauf

Am 24. Mai 1936 wurde ich, Wolfgang Bernhard Ernst Schmid, als Sohn des Postoberinspektors Bernhard Schmid und seiner Ehefrau Pauline geb. Völk in Stuttgart geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule in Stuttgart trat ich 1947 in das Eberhard - Ludwigs - Gymnasium in Stuttgart ein und legte dort 1956 die Reifeprüfung ab.

Das Studium der Medizin begann ich im Sommersemester 1956 an der Eberhard - Karls - Universität in Tübingen, wo ich 1959 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Im Wintersemester 1959/60 studierte ich an der Universität Innsbruck und vom Sommersemester 1960 bis zum Wintersemester 1960/61 wieder an der Universität Tübingen. Im Sommersemester 1961 immatrikulierte ich mich an der Universität Göttingen, wo ich am 4.Dezember 1963 das ärztliche Staatsexamen bestand.

Nach Tätigkeiten als Medizinalassistent an der Chirurgischen Universitätsklinik Göttingen, am Evangelischen Krankenhaus in Holzminden, am Karl - Olga - Krankenhaus in Stuttgart und an der St.Anna - Frauenklinik in Stuttgart - Bad Cannstatt trat ich 1966 eine Stelle als Assistenzarzt an der Kinderklinik des Olgahospitals in Stuttgart an. Nach Beendigung dieser Tätigkeit werde ich mich als Facharzt für Kinderkrankheiten in einer Praxis niederlassen.